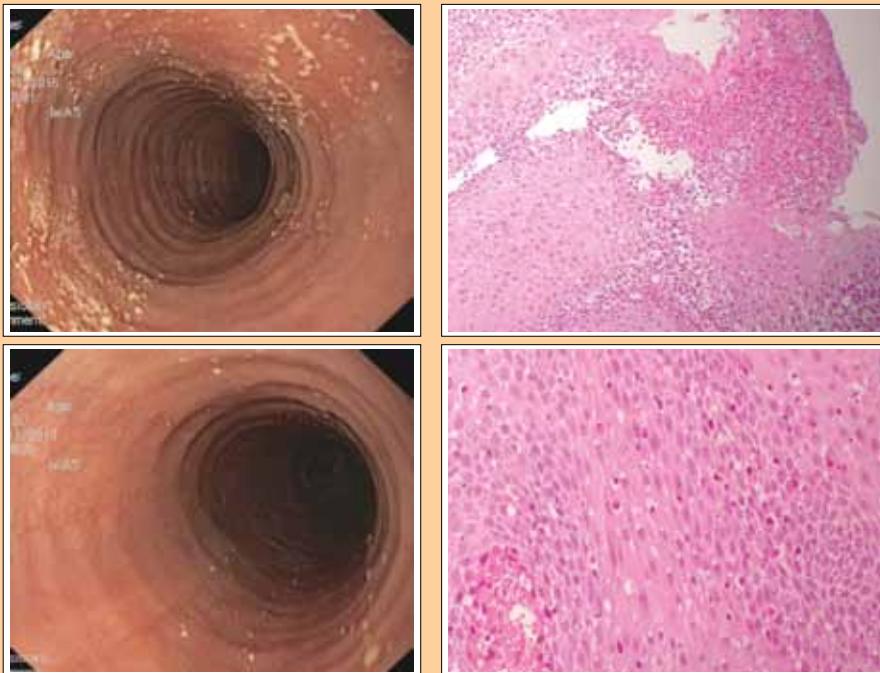




# Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии

Russian Journal of Gastroenterology,  
Hepatology, Coloproctology



Эндоскопическая и гистологическая картина пищевода у мужчины 68 лет.  
Пояснения на С. 62–74

Endoscopic images and histology of esophageal mucosa of the 68-year-old patient. See pp. 62–74

№ 4

27  
Мар

2017

Учредитель:  
Российская  
гастроэнтерологическая  
ассоциация

Official publication of the  
Russian gastroenterological  
Association

Издатель:  
ООО «Гастро»

Периодичность издания:  
1 раз в 2 месяца

Тираж: 3000 экз.

Подписной индекс: 73538

Журнал зарегистрирован  
Комитетом РФ по печати  
15.12.1994 г.  
(Регистрационный № 013128)

Информация о журнале  
находится в Интернете  
на сайте  
[www.gastro-j.ru](http://www.gastro-j.ru),

Эл. почта:  
[editorial@gastro-j.ru](mailto:editorial@gastro-j.ru)

Журнал входит в Перечень  
ведущих научных журналов  
и изданий ВАК Министерства  
образования и науки России,  
в которых должны быть опубликованы основные научные  
результаты диссертаций  
на соискание ученой степени  
доктора наук

Перепечатка материалов  
только с разрешения  
главного редактора и издателя

Ответственность за достоверность  
рекламной информации  
несут рекламодатели

© Российский журнал  
гастроэнтерологии,  
гепатологии,  
колопроктологии

## Состав редакционной коллегии

### Главный редактор

**Ивашкин В.Т.** Москва, Россия  
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

### Ответственный секретарь

**Лапина Т.Л.** Москва, Россия  
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова  
Эл. почта: editorial@gastro-j.ru

### Редакционная коллегия

**Баранская Е.К.** Москва, Россия  
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

**Блюм Х.Е.** Фрайбург, Германия  
Университетский госпиталь Фрайбурга

**Буеверов А.О.** Москва, Россия  
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

**Булгаков С.А.** Москва, Россия  
РНИМУ им. Н.И. Пирогова

**Григорян Э.Г.** Ереван, Армения  
Научно-исследовательский институт  
курортологии и физической медицины

**Калинин А.В.** Москва, Россия  
Московский областной научно-  
исследовательский клинический  
институт им. М.В. Владимиরского

**Касаца Дж.** Милан, Италия  
Университет Милана

**Кононов А.В.** Омск, Россия  
Омский государственный медицинский  
университет

**Королев М.П.** Санкт-Петербург, Россия  
Санкт-Петербургский государственный  
педиатрический медицинский университет

**Лемешко З.А.** Москва, Россия  
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

**Логинов А.Ф.** Москва, Россия  
Национальный медико-хирургический  
Центр им. Н.И. Пирогова

**Маев И.В.** Москва, Россия  
МГМСУ им. А.И. Евдокимова

**Маевская М.В.** Москва, Россия  
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

**Малфертеинер П.** Магдебург, Германия  
Университетская клиника,  
Университет Отто фон Герике

**Маммаев С.Н.** Махачкала, Россия  
Дагестанский государственный  
медицинский университет

**Мараховский Ю.Х.** Минск, Белоруссия  
Белорусская медицинская академия  
последипломного образования

**Охлобыстин А.В.** Москва, Россия  
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

**Павлов Ч.С.** Москва, Россия  
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

**Пискунов Г.Г.** Москва, Россия  
ООО «Издательский дом «М-Вести»

**Полуэктова Е.А.** Москва, Россия  
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

**Серяков А.П.** Москва, Россия  
Российский университет дружбы народов

**Симаненков В.И.** Санкт-Петербург, Россия  
Северо-Западный государственный медицинский  
университет им. И.И. Мечникова

**Тертычный А.С.** Москва, Россия  
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

**Трухманов А.С.** Москва, Россия  
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

**Халиф И.Л.** Москва, Россия  
Государственный научный центр  
колопроктологии им. А.Н. Рыжих

**Царьков П.В.** Москва, Россия  
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

**Шептулин А.А.** Москва, Россия  
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

**Шифрин О.С.** Москва, Россия  
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

### Editor-in-chief

**Ивашкин В.Т.** Moscow, Russia  
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

### Editorial Manager

**Лапина Т.Л.** Moscow, Russia  
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University  
E-mail: editorial@gastro-j.ru

### Editorial board

**Baranskaya Ye.K.** Moscow, Russia  
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

**Blum H.E.** Freiburg, Germany  
University Hospital Freiburg

**Buyeverov A.O.** Moscow, Russia  
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

**Bulgakov S.A.** Moscow, Russia  
Russian National Research Medical University  
named after N.I. Pirogov

**Grigoryan E.G.** Yerevan, Armenia  
Scientific Research Institute of Spa Treatment  
and Physical Medicine

**Kalinin A.V.** Moscow, Russia  
Moscow Regional Research Clinical Institute  
named after M.V. Vladimirskey

**Cacazza G.** Milan, Italy  
University of Milan

**Kononov A.V.** Omsk, Russia  
Omsk State Medical University

**Korolev M.P.** Saint-Petersburg, Russia  
Saint-Petersburg State  
Pediatric Medical University

**Lemeshko Z.A.** Moscow, Russia  
I.M. Sechenov First Moscow State  
Medical University

**Loginov A.F.** Moscow, Russia  
National Medical and Surgical Center  
named after N.I. Pirogov

**Mayev I.V.** Moscow, Russia  
Moscow State University of Medicine  
and Dentistry named after A.I. Yevdokimov

**Mayevskaya M.V.** Moscow, Russia  
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

**Malfertheiner P.** Magdeburg, Germany  
University Clinic, Otto-von-Guericke University

**Mammayev S.N.** Machachkala, Russia  
Dagestan State Medical  
University

**Marakhovsky Yu.Kh.** Minsk, Belarus  
Belarusian Medical Academy  
of Post-Graduate Education

**Okhlobystin A.V.** Moscow, Russia  
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

**Pavlov C.S.** Moscow, Russia  
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

**Piskunov G.G.** Moscow, Russia  
Ltd. House Publishing «M-Vesti»

**Poluektova Ye.A.** Moscow, Russia  
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

**Seryakov A.P.** Moscow, Russia  
RUDN University

**Simanenkov V.I.** Saint-Petersburg, Russia  
North-Western State Medical University  
named after I.I. Mechnikov

**Tertychny A.S.** Moscow, Russia  
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

**Trukhmanov A.S.** Moscow, Russia  
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

**Khalif I.L.** Moscow, Russia  
State Scientific Center of Coloproctology  
named after A.N. Ryzhikh

**Tzar'kov P.V.** Moscow, Russia  
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

**Sheptulin A.A.** Moscow, Russia  
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

**Shifrin O.S.** Moscow, Russia  
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

**Лекции и обзоры**

<i>В.Т. Ивашин, И.В. Маев, Т.Л. Лапина, А.А. Шептулин, А.С. Трухманов, Р.А. Абдулхаков, С.А. Алексеенко, Н.Н. Дехнич, Р.С. Козлов, И.Л. Кляритская, С.А. Куролович, М.Ф. Осипенко, В.И. Симаненков, И.Б. Хлынов</i>	
Лечение инфекции <i>Helicobacter pylori</i> : мейнстрим и новации (Обзор литературы и резолюция Экспертного совета Российской гастроэнтерологической ассоциации 19 мая 2017 г.) .....	4
<i>И.Л. Халиф, И.А. Тишаева</i>	
Диета с пониженным содержанием ферментируемых олиго-, ди-, моносахаридов и полиолов (FODMAP) в лечении синдрома раздраженного кишечника.....	22

**Оригинальные исследования**

<i>В.Е. Милюков, К.К. Нгуен</i>	
Изменение регенераторной активности эпителиоцитов слизистой оболочки желудка при острой тонкокишечной непроходимости.....	28
<i>В.В. Цуканов, Ю.Л. Тонких, А.В. Васютин</i>	
Липидный состав крови и желчи и риск развития желчнокаменной болезни у больных сахарным диабетом 1-го и 2-го типа.....	36

**Гепатология**

<i>П.О. Богомолов, М.В. Мациевич, А.О. Буеверов,, В.Д. Безносенко, Е.В. Федосова, М.Ю. Петраченкова, С.В. Коблов, К.Ю. Кокина, О.С. Кузьмина, Н.В. Воронкова</i>	
Оценка эффективности и безопасности 3D-терапии у пациентов с субкомпенсированным циррозом печени HCV-этиологии (генотип 1b).....	41
<i>Р.В. Масленников, М.А. Татаркина, М.В. Маевская, Ч.С. Павлов, М.С. Жаркова, В.Т. Ивашин</i>	
Влияние синдрома избыточного бактериального роста и системного воспаления на абдоминальную гемодинамику у больных циррозом печени .....	52

**Клинический разбор**

<i>А.В. Параскевова, И.И. Шелковникова, Т.Л. Лапина, А.С. Трухманов, А.С. Тертычный, С.С. Пирогов, И.М. Карташевко, Е.Ю. Юрьева, В.Т. Ивашин</i>	
Пациент 68 лет и пациентка 52 лет с эозинофильной инфильтрацией пищевода .....	62

**Клинические рекомендации**

<i>В.Т. Ивашин, И.В. Маев, А.С. Трухманов, Е.К. Баранская, О.Б. Дронова, О.В. Зайратъянц, Р.Г. Сайфутдинов, А.А. Шептулин, Т.Л. Лапина, С.С. Пирогов, Ю.А. Кучерявый, О.А. Сторонова, Д.Н. Андреев</i>	
Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни .....	75

**Национальная школа гастроэнтерологов, гепатологов**

<i>Ю.Б. Успенская, А.А. Шептулин</i>	
Клиника, диагностика и лечение внутрипеченочного холестаза беременных.....	96

**Новости колопроктологии**

<i>С.А. Фролов, А.М. Кузьминов, В.Ю. Королик, И.С. Боголимстров, Ш.Т. Минбаев, М.О. Черножукова</i>	
Первый опыт двухэтапного лечения транссфинктерных свищей прямой кишки с помощью фибринового клея .....	102
<i>А.И. Хрипун, Г.Б. Махуова, А.А. Извеков, М.В. Монахов</i>	
Успешное эндоскопическое лечение параколического абсцесса как осложнения дивертикулярной болезни .....	108

**Lectures and reviews**

<i>V.T. Ivashkin, I.V. Mayev, T.L. Lapina, A.A. Sheptulin, A.S. Trukhmanov, R.A. Abdulkhakov, S.A. Alekseyenko, N.N. Dekhnich, R.S. Kozlov, I.L. Klyaritskaya, S.A. Kurilovich, M.F. Osipenko, V.I. Simanenkov, I.B. Khlynov</i>	
Treatment of <i>Helicobacter pylori</i> infection: mainstream and innovations (Review of the literature and Russian gastroenterological association Advisory council resolution, May 19, 2017) .....	4
<i>I.L. Khalif, I.A. Tishaeva</i>	
Diet with decreased content of fermentable oligo-, di- and monosaccharides and polyols (low FODMAP-diet) in treatment of irritable bowel syndrome.....	22

**Original investigation**

<i>V.Ye. Milyukov, K.K. Nguyen</i>	
Regenerative activity of stomach epithelial cells at small-intestinal obstruction .....	28
<i>V.V. Tsukanov, Yu.L. Tonikh, A.V. Vasyutin</i>	
Blood and bile lipid composition and the risk of gallstones at diabetes mellitus of the 1 <sup>st</sup> and 2 <sup>nd</sup> type .....	36

**Hepatology**

<i>P.O. Bogomolov, M.V. Matsiyevich, A.O. Buyeverov, V.D. Beznosenko, Ye.V. Fedosova, M.Yu. Petrachenkova, S.V. Koblov, K.Yu. Kokina, O.S. Kuzmina, N.V. Voronkova</i>	
Efficacy and safety of 3D-therapy at HCV-related subcompensated liver cirrhosis (genotype 1b).....	41
<i>R.V. Maslenikov, M.A. Tatarkina, M.V. Mayevskaya, Ch.S. Pavlov, M.S. Zharkova, V.T. Ivashkin</i>	
The impact of bacterial overgrowth syndrome and systemic inflammation on abdominal hemodynamics in liver cirrhosis.....	52

**Clinical analysis**

<i>A.V. Paraskevova, I.I. Shelkovnikova, T.L. Lapina, A.S. Trukhmanov, A.S. Tertychny, S.S. Pirogov, I.M. Kartavenko, Ye.Yu. Yur'yeva , V.T. Ivashkin</i>	
Two cases of eosinophilic infiltration of the esophagus: 68 year-old male and 52 year-old female patients .....	62

**Clinical guidelines**

<i>V.T. Ivashkin, I.V. Mayev, A.S. Trukhmanov., Ye.K. Baranskaya, O.B. Dronova, O.V. Zayratyants, R.G. Sayfutdinov, A.A. Sheptulin, T.L. Lapina, S.S. Pirogov, Yu.A. Kucheryavy, O.A. Storonova, D.N. Andreyev</i>	
Diagnostics and treatment of gastroesophageal reflux disease: clinical guidelines of the Russian gastroenterological Association.....	75

**National college of gastroenterologists, hepatologists**

<i>Yu.B. Uspenskaya, A.A. Sheptulin</i>	
Clinical presentation, diagnosis and treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy .....	96

**News of coloproctology**

<i>S.A. Frolov, A.M. Kuzminov, V.Yu. Korolik, I.S. Bogormistrov, Sh.T. Minbayev, M.O. Chernozhukova</i>	
The first experience of two-stage treatment of transsphincteric fistulas of rectum by means of fibrin sealant .....	102
<i>A.I. Khripun, G.B. Makhova, A.A. Izvekov, M.V. Monakhov</i>	
Successful endoscopic treatment of diverticular disease complicated by paracolic abscess .....	108

# Лечение инфекции *Helicobacter pylori*: мейнстрим и новации

(Обзор литературы и резолюция Экспертного совета  
Российской гастроэнтерологической ассоциации  
19 мая 2017 г.)

В.Т. Ивашкин<sup>1</sup>, И.В. Маев<sup>2</sup>, Т.Л. Лапина<sup>1</sup>, А.А. Шептулин<sup>1</sup>, А.С. Трухманов<sup>1</sup>,  
Р.А. Абдулхаков<sup>3</sup>, С.А. Алексеенко<sup>4</sup>, Н.Н. Дехнич<sup>5</sup>, Р.С. Козлов<sup>6</sup>, И.Л. Кляритская<sup>7</sup>,  
С.А. Курилович<sup>8</sup>, М.Ф. Осиценко<sup>9</sup>, В.И. Симаненков<sup>10</sup>, И.Б. Хлынов<sup>11</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»  
(Сеченовский университет) Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»  
Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Казань,  
Российская Федерация

<sup>4</sup>ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России,  
г. Хабаровск, Российская Федерация

<sup>5</sup>Кафедра факультетской терапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет»  
Минздрава России, г. Смоленск, Российская Федерация

<sup>6</sup>Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный  
медицинский университет» Минздрава России, г. Смоленск, Российская Федерация

<sup>7</sup>Медицинская академия им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет  
им. В.И. Вернадского», Симферополь, Российская Федерация

<sup>8</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины» – филиал ФИЦ  
«Институт цитологии и генетики», г. Новосибирск, Российская Федерация

<sup>9</sup>ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Новосибирск,  
Российская Федерация

<sup>10</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»  
Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>11</sup>ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России,  
г. Екатеринбург, Российская Федерация

---

**Лапина Татьяна Львовна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней  
ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: tatlapina@gmail.com; 119991, Москва,  
ул. Погодинская, д.1, стр. 1

**Lapina Tatyana L.** – MD, lecturer, Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, Sechenov University.  
Contact information: tatlapina@gmail.com; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld 1.

## Treatment of *Helicobacter pylori* infection: mainstream and innovations (Review of the literature and Russian gastroenterological association Advisory council resolution, May 19, 2017)

V.T. Ivashkin<sup>1</sup>, I.V. Mayev<sup>2</sup>, T.L. Lapina<sup>1</sup>, A.A. Sheptulin<sup>1</sup>, A.S. Trukhmanov<sup>1</sup>, R.A. Abdulkhakov<sup>3</sup>, S.A. Alekseyenko<sup>4</sup>, N.N. Dekhnich<sup>5</sup>, R.S. Kozlov<sup>6</sup>, I.L. Klyaritskaya<sup>7</sup>, S.A. Kurilovich<sup>8</sup>, M.F. Osipenko<sup>9</sup>, V.I. Simanenkov<sup>10</sup>, I.B. Khlynov<sup>11</sup>

<sup>1</sup> Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Federal state government-financed educational institution of higher education «Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Federal state educational government-financed institution of higher education «Kazan State Medical University», Kazan, the Russian Federation

<sup>4</sup> Federal state educational government-financed institution of higher education «Far East state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Khabarovsk, the Russian Federation

<sup>5</sup> Chair of internal diseases, faculty course. Federal state educational government-financed institution of higher education «Smolensk state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation.

<sup>6</sup> Scientific Research Institute of Antimicrobial Chemotherapy. «Smolensk state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation.

<sup>7</sup> Georgievsky Medical Academy. Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Vernadsky Crimean Federal University», Simferopol, Russian Federation

<sup>8</sup> Federal state government-financed scientific institution «Institute of internal diseases and preventive medicine», Novosibirsk, the Russian Federation

<sup>9</sup> State educational government-financed institution of higher professional education «Novosibirsk state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Novosibirsk, the Russian Federation

<sup>10</sup> State educational government-financed institution of higher professional education «Mechnikov North-Western state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>11</sup> State educational government-financed institution of higher professional education «Ural state medical university», Ministry of healthcare of the Russian Federation, Yekaterinburg, the Russian Federation

**Цель обзора.** Представить результаты клинических исследований, систематических обзоров и метаанализов, которые позволяют оптимизировать эрадикационную терапию инфекции *Helicobacter pylori* (*H. pylori*).

**Основное содержание.** Терапией первой линии для эрадикации инфекции *H. pylori* служит стандартная тройная терапия, включающая ингибитор протонной помпы (ИПП), кларитромицин и амоксициллин. Стандартную тройную терапию следует назначать, применяя различные меры, повышающие ее эффективность. Как альтернативный вариант эрадикационной терапии первой линии может быть назначена классическая четырехкомпонентная терапия на основе висмута трикалия дицитратом или квадротерапия без препаратов висмута, которая включает ИПП, амоксициллин, кларитромицин и метронидазол.

Квадротерапию с висмутом трикалия дицитратом применяют также как основную схему терапии второй линии при неэффективности стандартной тройной терапии. Другая схема терапии второй линии включает ИПП, левофлоксацин и амоксициллин. Тройная терапия с левофлоксацином может быть назначена только гастроэнтерологом по строгим показаниям. Терапия третьей линии подбирается индивидуально в зависимости от выбора предшествующих схем лечения.

Выбор эрадикационной терапии *H. pylori* в Российской Федерации основан на эмпирическом подходе. Показатели устойчивости штаммов *H. pylori* к кларитромицину в России не превышают 15% в большинстве региональных исследований. Имеются данные об отсутствии высокой

**Aim of review.** To present data of clinical trials, systematic reviews and metaanalyses which allow to optimize eradication therapy of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection.

**Summary.** Standard triple therapy including proton pump inhibitor (PPI), clarithromycin and amoxicillin is the first-line treatment for *H. pylori* eradication. At prescription of standard triple therapy various measures increasing its efficacy should be utilized. Classical four-component bismuth tripotassium dicitrato-based treatment or quadrotherapy without bismuth including PPI, amoxicillin, clarithromycin and metronidazole may be alternative options for the first line eradication therapy. Quadrotherapy with bismuth tripotassium dicitrate is applied as the basic mode of second line therapy at failure of standard triple therapy. Alternative mode of the second line therapy includes PPI, levofloxacin and amoxicillin.

Levofloxacin-based triple therapy can be prescribed only by specialist in gastroenterology at strict indications. Third line therapy is personalized according to the choice of the previous treatment modes.

The choice of *H. pylori* eradication therapy in the Russian Federation is based on empirical approach. The rate of clarithromycin resistance of *H. pylori* strains in Russia does not exceed 15% in the majority of regional studies. There are data indicating absence of significant metronidazole resistance of *H. pylori* and low level of double clarithromycin and metronidazole resistance. Efficacy of *H. pylori* eradication therapy may be enhanced by increasing treatment duration to 14 days. Prescription of new generation PPI or increase of PPI dose are targeted to provide the maximum acid suppression, highly important for successful *H. pylori* infection eradication.

устойчивости *H. pylori* к метронидазолу и о низком уровне двойной устойчивости к кларитромицину и метронидазолу. Среди методов оптимизации, позволяющих повысить эффективность эрадикационной терапии *H. pylori*, следует назвать увеличение продолжительности лечения до 14 дней. Выбор более современного ИПП или увеличение дозы ИПП направлены на обеспечение максимального подавления кислотной продукции, что имеет большое значение как основа успешной эрадикации инфекции *H. pylori*. Дополнительное назначение висмута трикалия дицитрата, пробиотиков или ребамипида повышает эффективность антигеликобактерной терапии. Достоверное снижение частоты развития побочных явлений на фоне эрадикационной терапии *H. pylori* достигается при сочетанном назначении пробиотиков. Ребамипид в том числе служит для потенцирования reparативных процессов в слизистой оболочке желудка.

**Заключение:** Методы оптимизации эрадикационной терапии *H. pylori* могут быть применимы не только для усиления стандартной тройной терапии, но и для других режимов антигеликобактерного лечения, а комбинирование этих методов позволяет добиться наилучшего результата у конкретного пациента.

**Ключевые слова:** *Helicobacter pylori*, эрадикационная терапия *H. pylori*, стандартная тройная терапия, сочетанная терапия, квадротерапия, эзомепразол, рабепразол, висмута трикалия дицитрат, пробиотик, ребамипид, приверженность к лечению.

Additional prescription of bismuth tripotassium dicitrate, probiotics or rebamipid increases efficacy of antihelicobacter therapy. Significant decrease of adverse events rate at *H. pylori* eradication treatment is reached at combined prescription of probiotics. Rebamipid may potentiate reparative processes in the stomach mucosa.

**Conclusion:** Methods of *H. pylori* eradication optimization can be applied for enhancement of both standard triple therapy and other concomitant treatment modes, and the combination of these methods provides best result for the given patient.

**Key words:** *Helicobacter pylori*, *H. pylori* eradication therapy, standard triple therapy, combined treatment, quadrotherapy, esomeprazole, rabeprazole, bismuth tripotassium dicitrate, probiotic, rebamipid, treatment compliance.

**Для цитирования:** Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., Шептулин А.А., Трухманов А.С., Абдулхаков Р.А., Алексеенко С.А., Дехнич Н.Н., Козлов Р.С., Кляритская И.Л., Курилович С.А., Осиенко М.Ф., Симаненков В.И., Хлынов И.Б. Лечение инфекции *Helicobacter pylori*: мейнстрим и новации (Обзор литературы и резолюция Экспертного совета Российской гастроэнтерологической ассоциации 19 мая 2017 г.) Рос журн гастроэнт гепатол колопроктол 2017; 27(4):4-21.

DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-4-4-21

**For citation:** Ivashkin V.T., Mayev I.V., Lapina T.L., Sheptulin A.A., Trukhmanov A.S., Abdulkhakov R.A., Alekseyenko S.A., Dekhnich N.N., Kozlov R. S., Klyaritskaya I.L., Kurilovich S.A., Osipenko M.F., Simanenkov V.I., Khlynov I.B. Treatment of *Helicobacter pylori* infection: mainstream and innovations (Review of the literature and Russian gastroenterological association Advisory council resolution, May 19, 2017). Ross z gastroenterol hepatol koloproktol 2017; 27(4):4-21.  
DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-4-4-21

19 мая 2017 года под председательством президента Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) академика РАН В.Т. Ивашкина состоялся Экспертный совет РГА, который рассмотрел вопросы оптимизации эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) в рамках подготовки новой редакции «Рекомендаций Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых» [1]. Необходимость обновления Рекомендаций РГА обусловлена появлением за последние пять лет новых отечественных и зарубежных клинических исследований по антигеликобактерной терапии, а также ключевых международных документов, таких как Киотский консенсус [2] и консенсус

Маастрихт V Европейской группы по изучению *Helicobacter* и микробиоты (European Helicobacter and Microbiota Study Group – EHMSG) [3].

Цель настоящего обзора литературы – представить результаты клинических исследований, систематических обзоров и метаанализов, которые позволяют оптимизировать эрадикационную терапию инфекции *H. pylori*.

## Эпидемиология инфекции *H. pylori* в Российской Федерации

Данные эпидемиологических исследований в Российской Федерации свидетельствуют о высокой частоте инфекции *H. pylori* и крайней актуальности внедрения в клиническую практику

схем лечения с максимальной эффективностью. По данным из различных регионов Российской Федерации, инфекция *H. pylori* обнаруживается у 65–92% взрослых (табл. 1).

Исследования в различных российских популяциях позволяют получить сведения по важным фармакогенетическим факторам, которые определяют эффективность антигеликобактерной терапии.

**Ингибиторы протонной помпы (ИПП)** – базисные препараты для эрадикационной терапии *H. pylori*, и с этой точки зрения принципиально важны фенотипические различия в метаболизме лекарственных средств данного класса. Основным путем метаболизма ИПП служит система цитохрома P450 в печени с участием двух изоформ – CYP2C19 (преимущественно) и CYP3A4. Скорость метаболизма, а соответственно биодоступность и эффективность ИПП, детерминированы полиморфизмом гена, кодирующего изоформу CYP2C19. В зависимости от наличия мутаций CYP2C19, популяцию можно подразделить на три фенотипические группы: «быстрые» метаболизаторы (гомозиготы, нет мутаций); «промежуточные» метаболизаторы (гетерозиготы, мутация в одном аллеле); «медленные» метаболизаторы (мутация в обоих аллелях). У пациентов с фенотипом «быстрых» метаболизаторов отмечается быстрый метаболизм ИПП, следовательно, антисекреторный эффект этих препаратов имеет у них меньшую выраженность, чем у лиц с фенотипами «промежуточных» и «медленных» метаболизаторов. Разница в антисекреторном эффекте может определить более низкий уровень эрадикации *H. pylori* у «быстрых» метаболизаторов [10, 11, 12].

По данным отечественных исследований, быстрые метаболизаторы преобладают в российской популяции. В Москве и Московской области большинство пациентов, страдающих эрозивной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (91,1%) [13] и язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с

*H. pylori* (84,6%) [14], имеют доминантный гомозиготный генотип CYP2C19, и, следовательно, интенсивно метаболизируют ИПП. Проведено изучение полиморфизма гена CYP2C19 в популяции татар, проживающих на территории Республики Татарстан. Показано, что из 130 обследованных 56 (43,1%) человек оказались носителями CYP2C19\*1/\*1 генотипа (быстрые метаболизаторы); в 62 (47,7%) случаях они были носителями гетерозиготных генотипов CYP2C19\*1/\*2 или CYP2C19\*1/\*3 (промежуточные метаболизаторы). В подгруппу медленных метаболизаторов вошли 12 человек (9,2%) с генотипами CYP2C19 \*2/\*2, CYP2C19\*3/\*3 и CYP2C19\*2/\*3. Таким образом, 43,1% татар при лечении кислотозависимых заболеваний могут потребоваться более высокие дозы таких ИПП, как омепразол, пантопразол и лансопразол [15].

В зависимости от полиморфного варианта гена IL-1 $\beta$  изменяется не только интенсивность воспалительного ответа, но и успешность антигеликобактерной терапии [16, 17, 18]. В исследовании популяции Москвы и Московской области было показано, что наличие в позиции 511 Т-аллеля ассоциировано с высокой эффективностью эрадикационной терапии. Процент эрадикации *H. pylori* в результате стандартной эрадикационной терапии составил при гомозиготном варианте по Т-аллелю 91%, при гетерозиготном варианте – 73,3%, при гомозиготном по С-аллелю – 56,7% [19].

### Резистентность *H. pylori* к антибиотикам в Российской Федерации

Антибиотикорезистентность считается основной причиной неэффективности эрадикации инфекции *H. pylori* [20, 21]. Для выбора режимов антигеликобактерной терапии в консенсусе Маастрихт V Европейской группы по изучению *Helicobacter* и микробиоты на основании локальных эпидемиологических данных определения чувствительно-

Частота обнаружения инфекции *H. pylori* у взрослых в различных регионах Российской Федерации

Библиографический источник	Город или регион	Количество обследованных, абс. число	Частота выявления <i>H. pylori</i> , %
Герман С.В. и соавт., 2010 [4]	Москва	863	88
Рахманин Ю.А. и соавт., 2013 [5]	Москва	2414	91,7
Сварваль А.В. и соавт., 2012[6]	Санкт-Петербург	1057	65
Решетников О.В. и соавт., 2010 [7]	Новосибирск	168	87,5
Цуканов В.В. и соавт., 2012 [8]	Красноярск	801 (старше 45 лет)	90,0
Штыгашева О.В., Цуканов В.В., 2004 [9]	Республика Хакасия	2085 (коренные жители) 2132 (пришлые жители)	85,4 86,5

Таблица 1

сти штаммов *H. pylori* *in vitro* к антимикробным препаратам эмпирически установлено пороговое значение резистентности к кларитромицину 15% [3]. Клиническое значение имеет резистентность *H. pylori* к кларитромицину, метронидазолу и левофлоксацину. Можно прогнозировать индивидуальный результат любого режима терапии при известной его эффективности при наличии чувствительного или резистентного штамма, а также известных уровней антибиотикорезистентности в конкретной популяции. Важно отметить, что антибиотикорезистентность характеризует определенную популяцию в определенном географическом регионе [3].

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии разработала «Клинические рекомендации по выделению, идентификации и определению чувствительности *Helicobacter pylori* к антимикробным препаратам» для Российской Федерации [22].

Проведенные микробиологические исследования в некоторых регионах России демонстрируют незначительные межрегиональные и динамические различия чувствительности *H. pylori* к антибиотикам. В Республике Татарстан частота устойчивых к кларитромицину штаммов, выделенных у пациентов с гастритами, в 2008 г. и 2013 г. составила 3,8 и 4,7% соответственно, к метронидазолу – 42,6 и 63%, амоксициллину – 2,8 и 2,9%, тетрациклину – 4,3 и 5,9%, ципрофлоксацину – 2,4 и 12%. Среди изолятов *H. pylori*, выделенных от больных язвенной болезнью, устойчивыми к кларитромицину в 2008 г. и 2013 г. были 5,3 и 8,4% соответственно, к метронидазолу – 30,3 и 24,6%, амоксициллину – 10,4 и 12,2%, ципрофлоксацину 10,1 и 12% [23].

В Смоленске в 2009–2010 гг. частота резистентных штаммов *H. pylori* к макролидам составила 7,6%, метронидазолу – 3,8%, левофлоксацину – 8,3%. Не было выявлено устойчивых штаммов *H. pylori* к амоксициллину и тетрациклину. Частота изолятов, демонстрирующих двойную резистентность к кларитромицину и метронидазолу, составила 2,2%, к кларитромицину и левофлоксацину – 1% [24]. В 2015–2016 гг. в Смоленске по-прежнему сохранялся низкий уровень резистентности к кларитромицину (3,5%), амоксициллину (3,5%) и метронидазолу (10,3%). Было отмечено повышение устойчивости к левофлоксацину (27,6%) и рифампицину (8,6%). Не было выявлено устойчивых штаммов к тетрациклину и штаммов с двойной резистентностью к кларитромицину и метронидазолу [25].

В Санкт-Петербурге в 2012 г. уровень резистентности к кларитромицину составил 7,7%, к метронидазолу – 69,2%, левофлоксацину – 42,3% [26]. По данным других исследователей, уровень устойчивости *H. pylori* к кларитромицину и амоксициллину в 2014 г. в Санкт-Петербурге составил

25 и 6,3%, метронидазолу и левофлоксацину 42,5 и 27,1% соответственно. Выделенные штаммы *H. pylori* проявляли двойную резистентность к кларитромицину и метронидазолу (4,4%), кларитромицину и амоксициллину (6,3%), левофлоксацину и метронидазолу (8,3%). Было выявлено 11% полирезистентных штаммов *H. pylori*, устойчивых к трем и более антибактериальным препаратам [27].

Суммируя результаты приведенных исследований, можно заключить, что средний уровень резистентности 650 штаммов *H. pylori*, собранных в различных регионах России за последние 10 лет, составил к кларитромицину 8,3%, метронидазолу – 35,8%. Эти показатели свидетельствуют о низком уровне резистентности *H. pylori* к кларитромицину и метронидазолу в большинстве регионов России. Распространенность штаммов *H. pylori* с двойной устойчивостью к кларитромицину и метронидазолу низкая и составила в среднем 3,3%.

По данным молекулярно-генетических методов исследования, частота штаммов *H. pylori*, имеющих мутации, ответственные за резистентность к кларитромицину в Москве в 2012 г., составила 14,5% [28], в Санкт-Петербурге в 2010 г. – 39% [29], в Нижнем Новгороде в 2010 г. – 5,4% [30], в Новосибирске в 2012 г. – 6% [31], в Уфе в 2010 г. – 18,5% [32]. Использование молекулярно-генетических методов диагностики с целью выделения мутаций, связанных с антибиотикорезистентностью, возможно в случае недоступности микробиологических методов исследования у пациентов перед назначением антигеликобактерной терапии в качестве предиктора безуспешного лечения. При этом полученные результаты не могут давать объективное представление о распространенности антибиотикорезистентности *H. pylori* в популяции. Так, обнаружение методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) отдельных точечных мутаций в гене 23S РНК, ответственных за резистентность к кларитромицину, возможно у штаммов *H. pylori* фенотипически чувствительных к кларитромицину, и наоборот, отмечено отсутствие данных мутаций у штаммов фенотипически устойчивых к кларитромицину [33, 34]. Связано это с различными механизмами и мутациями в разных генах, не исследуемых имеющимися в настоящее время тест-системами для ПЦР.

Определение чувствительности *H. pylori* к антимикробным препаратам имеет ряд методологических ограничений. Для проведения бактериологической диагностики геликобактерной инфекции помимо стандартного оснащения микробиологической лаборатории, имеющей разрешение на работу с микроорганизмами III–IV групп патогенности, необходим ряд других ресурсов, например, анаэростат-контейнеры и газогенерирующие пакеты, транспортные питательные среды и среды для культивирования *H. pylori*.

[22]. К сожалению, бактериологическая диагностика *H. pylori* в настоящее время не проводится в большинстве регионов нашей страны. Молекулярно-генетические методы оценки мутаций, связанных с антибиотикорезистентностью *H. pylori*, более доступны, но полученные данные не всегда свидетельствуют о фенотипической устойчивости к макролидам.

Таким образом, с одной стороны в Российской Федерации большинство доступных данных по-прежнему свидетельствуют о низкой резистентности *H. pylori* к кларитромицину (менее 15%), с другой стороны, в нашей стране уровни антибиотикорезистентности неизвестны в большинстве регионов. Недоступность локальных данных по антибиотикорезистентности является реальностью не только в нашей стране, но и в большинстве регионов мира [35].

На Экспертном совете РГА 19 мая 2017 г. академик РАН В.Т. Ивашкин подчеркнул, что полученные *in vitro* показатели антибиотикорезистентности следует крайне аккуратно интерпретировать при оценке эффекта многокомпонентной антигеликобактерной терапии, в том числе включающей ИПП, существенно изменяющей pH желудка и жизнедеятельность бактерии. Влияние pH желудка на чувствительность штаммов *H. pylori* к антибактериальным препаратам не изучено. Особенности назначаемой схемы эрадикационной терапии, такие как выбор лекарственных препаратов, включая антисекреторные, дозы и частоты приема в течение дня, в том числе в зависимости от приема пищи, конкретной лекарственной формы, продолжительности лечения, обуславливают успех терапии [36, 37, 38]. Недоступность данных по антибиотикорезистентности *H. pylori* в конкретном регионе не служит основанием для отказа от проведения антигеликобактерной терапии, так как выбор лечебной тактики основан на эмпирической оптимизации любого режима.

## **Выбор режима эрадикационной терапии *H. pylori* в Российской Федерации**

**Стандартная тройная терапия** (ИПП, кларитромицин + амоксициллин или метронидазол) – широко применяется и наиболее изучена во всем мире [39, 40]. Согласно данным 2015 года паневропейского регистра ведения больных с инфекцией *H. pylori*, 61% из 11 272 пациентов получили тройную схему лечения [41]. За период начала XXI века доля больных с неудачей стандартной тройной терапии составила 20–30%, а в рутинной клинической практике, возможно, еще больше [37, 38, 42]. Так, по данным паневропейского регистра, в 2015 году эффективность 10-дневной стандартной тройной терапии составила 78%, двухнедельной – 81% [41]. Согласно

данным отечественных исследователей, в разных группах пациентов эффективность 10-дневной стандартной тройной терапии составила 68 и 72% (ITT) [43].

С одной стороны, достижимая в настоящее время эффективность стандартной тройной терапии не может быть признана оптимальной. С другой стороны, рекомендовать отказаться от назначения известной любому практикующему врачу схемы антигеликобактерной терапии представляется методически и стратегически неверным. Российская гастроэнтерологическая ассоциация рекомендует назначать стандартную тройную терапию, применяя различные меры, повышающие ее эффективность (см. соответствующий раздел).

**Классическая квадротерапия с препаратом висмута** продолжает демонстрировать высокую эффективность в современных условиях, в том числе при доказанной резистентности *H. pylori* к метронидазолу [3, 44, 45, 46]. Эту схему лечения применяют и как альтернативную терапию первой линии, и как терапию второй линии после применения стандартной тройной терапии с кларитромицином.

**Квадротерапия без препарата висмута или сочетанная терапия** (по-английски «соп-комитант»), включающая ИПП и сочетание амоксициллина, кларитромицина и метронидазола, в последние годы в международных и национальных рекомендациях уверенно занимает место терапии первой линии, особенно в регионах с высокой резистентностью к кларитромицину [3, 47]. По сути сочетанная терапия является стандартной тройной схемой, усиленной метронидазолом.

## **Меры, повышающие эффективность эрадикационной терапии *H. pylori***

В «Рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых» редакции 2012 г. были перечислены меры, повышающие эффективность стандартной тройной терапии [1]. За последние годы в литературе сформировалось четкое представление о путях оптимизации антигелибактерного лечения [36, 39, 45, 46, 48, 49, 50]. Очевидно, что ряд мер может быть применим не только для повышения эффективности стандартной тройной терапии, а комбинирование этих мер позволяет добиться наилучшего результата у конкретного пациента.

## **Продолжительность лечения**

Консенсус Маастрихт V EHMSG рекомендует двухнедельную продолжительность для тройной терапии с кларитромицином, квадротерапии с висмутом и для сочетанной схемы терапии, за исключением тех регионов, где доказана эфек-

тивность десятидневного лечения [3]. Таким образом, за 5 лет, прошедшие с принятия консенсуса Маастрихт IV [51], требования к продолжительности терапии стали более жесткими, и мнение о зависимости эффективности лечения от его продолжительности стало мейнстримом ведения пациентов с инфекцией *H. pylori* [1, 39, 45, 46, 48, 49, 50].

Кохрейновский метаанализ 45 рандомизированных контролируемых исследований в параллельных группах однозначно показывает повышение процента эрадикации *H. pylori* в результате тройной терапии при удлинении продолжительности лечения с 7 до 14 дней (72,9 против 81,9%), а относительный риск (RR) персистенции *H. pylori* составляет 0,66 (95% ДИ 0,60–0,74); NNT – 11, 95% ДИ 9–14). Значимый эффект наблюдали при сочетании ИПП с кларитромицином и амоксициллином (34 исследования, RR 0,65, 95% ДИ 0,57–0,75; NNT 12, 95% ДИ 9–16), а также ИПП с левофлоксацином и амоксициллином (2 исследования, RR 0,37, 95% ДИ 0,16–0,83; NNT 3, 95% ДИ 2–10). Значимым повышением успеха эрадикации *H. pylori* сопровождается удлинение тройной терапии с 7 до 10 дней (24 исследования, 75,7 против 79,9%; RR 0,80, 95% ДИ 0,72–0,89; NNT 21, 95% ДИ 15–38) и с 10 до 14 дней (12 исследований, 78,5 против 84,4%; RR 0,72, 95% ДИ 0,58–0,90; NNT 17, 95% ДИ 11–46); особенно для сочетания ИПП с кларитромицином и амоксициллином при увеличении продолжительности с 7 до 10 дней (17 исследований, RR 0,80, 95% ДИ 0,70–0,91) и с 10 до 14 дней (10 исследований, RR 0,69, 95% ДИ 0,52–0,91) [52].

В основе увеличения продолжительности квадротерапии с висмута трикалия дицитратом лежат данные о преодолении резистентности к метронидазолу в итоге такого лечения. В Китае при резистентности *H. pylori* к метронидазолу более 40% 7-дневная квадротерапия не была успешной [53], при этом 10-дневная, а особенно двухнедельная продолжительность всегда достигала заданного уровня эрадикации инфекции даже при высокой резистентности к метронидазолу [54, 55].

Эффективность квадротерапии без препарата висмута также возрастает при увеличении продолжительности курса [3, 50]. 14-дневная сочетанная терапия, усиленная не только большей длительностью, но и выбором оптимального ИПП в удвоенной дозе, продемонстрировала лучший результат в сложной группе пациентов. В двух исследованиях в регионе с высокой двойной резистентностью к кларитромицину и метронидазолу процент эрадикации *H. pylori* составил 90% (ITT) и был выше, чем в группе сравнения. Авторы сделали вывод о том, что добавление метронидазола к 14-дневной стандартной тройной терапии на основе оптимального ИПП (то есть назначение оптимизированной

сочетанной терапии) повышает результат на 10% [56, 57].

Таким образом, увеличение продолжительности лечения до 14 дней служит универсальным методом повышения эффективности эрадикационной терапии *H. pylori*. Мы называем эту меру универсальной, так как положительный эффект наблюдается при всех изученных режимах антигеликобактерного лечения.

### **Выбор ингибитора протонной помпы и дозы ИПП как основы эрадикационной терапии *H. pylori***

Согласно рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации 2012 г., в состав эрадикационной терапии входят лансопразол по 30 мг 2 раза в сутки, омепразол по 20 мг 2 раза в сутки, пантопразол по 40 мг 2 раза в сутки, рабепразол по 20 мг 2 раза в сутки или эзомепразол по 20 мг 2 раза в сутки [1].

Значение кислотосупpressionи для эрадикации *H. pylori* определяется особенностями метаболизма самой бактерии при изменении pH желудка и синергизмом ИПП с антибактериальными препаратами. Нормальная жизнедеятельность *H. pylori* возможна благодаря протондвижущей силе (электрохимическому градиенту ионов водорода), обеспечивающей синтез АТФ [36]. *H. pylori* при условии отсутствия мочевины в окружающей среде может синтезировать АТФ в пределах pH от 4,0 до 8,0. Уреаза бактерии, разлагающая мочевину до ионов аммония и углекислого газа, позволяет восстановить протондвижущую силу даже в кислых значениях среды желудка. Назначение ИПП повышает pH в желудке, а активность уреазы делает бактерию *H. pylori* устойчивой к кислой среде, но не толерантной к щелочной. Угнетение *H. pylori* наступает в первую очередь в антральном отделе желудка, а в теле желудка создаются благоприятные условия для размножения микроба. *H. pylori* в репликативной фазе становится мишениями для бактерицидного действия основных эрадикационных антибактериальных препаратов – амоксициллина и кларитромицина [36, 58].

Консенсус Маастрихт V Европейской группы по изучению *Helicobacter* и микробиоты устанавливает следующее положение: назначение высоких доз ИПП дважды в день увеличивает эффективность тройной терапии [3]. Эти данные основаны на результатах метаанализов [59, 60]. Подчеркивается, что эзомепразол и рабепразол предпочтительнее в Европе и Северной Америке, так как частота быстрых метаболизаторов ИПП в этих регионах высока [3]. Данное положение совершенно справедливо и для Российской Федерации, где доля быстрых метаболизаторов в разных популяциях составляет от 40 до 90% [13–15].

Эзомепразол, созданный благодаря технологии стереоселективного синтеза как моноизомер омепразола (левый энантиомер), обладает большей биодоступностью по сравнению с омепразолом. Это его свойство реализуется в надежном антисекреторном эффекте, который не зависит от генетических особенностей пациента, что обеспечивает высокий процент эрадикации инфекции *H. pylori* [61]. По итогам метаанализа 12 исследований, с помощью схем на основе эзомепразола удалось добиться эрадикации *H. pylori* в 82,3% случаев по сравнению со схемами на основе более ранних ИПП – омепразола, пантопразола и лансопразола – (77,6%). Отношение шансов для режимов антигеликобактерной терапии на основе эзомепразола составило 1,32 (доверительный интервал 1,01–1,73), а число больных, которых необходимо лечить (NNT) – 21 [62].

Индивидуальные особенности рабепразола рассматриваются как возможности для повышения эффективности эрадикационной терапии *H. pylori*. Благодаря высокой константе диссоциации рKa, рабепразол способен быстро аккумулироваться в большом числе париетальных клеток, связывая протонную помпу, и приводить к быстрому и выраженному торможению секреции кислоты. Высокая скорость действия (уже через 5 минут) обуславливает более быстрое достижение антисекреторного эффекта и усиливает активность антибиотиков для эрадикации *H. pylori* уже с первых суток приема [63, 64, 65, 66, 67, 68].

Ответ на терапию ИПП в значительной мере определяется генетическим полиморфизмом цитохрома P450 и V Маастрихтский консенсус EHMSG в качестве ИПП, менее подверженного такому влиянию, выделяет рабепразол, так как он преимущественно метаболизируется в результате неферментативного процесса в тиоэфир рабепразола, и лишь незначительная его доля по сравнению с другими ИПП метаболизируется через систему CYP2C19 [3, 69]. Согласно результатам метаанализа, проведенного H.L. Tang и соавт. [70], схемы тройной терапии на основе рабепразола имеют минимальные различия в эффективности при различных генетически детерминированных вариантах метаболизма, в отличие от режимов, основанных на омепразоле или лансопразоле, сопровождающихся статистически значимым снижением процента эрадикации *H. pylori* у быстрых метаболизаторов ИПП. Метаанализ, выполненный A.G. McNicholl и соавт. [62], продемонстрировал, что рабепразол в схемах тройной терапии определяет более высокую эффективность антигеликобактерного лечения по сравнению с более ранними ИПП – омепразолом, лансопразолом, пантопразолом – (80,5 vs. 76,2%; отношение шансов 1,21, 95% ДИ 1,02–1,42; NNT 23).

Важно отметить, что целесообразность применения рабепразола в схемах эрадикационной терапии *H. pylori* объясняется также его собственной антигеликобактерной активностью и стимулированием муцинопосредованных антибактериальных механизмов защиты слизистой оболочки [71]. В исследовании *in vitro* было продемонстрировано, что рабепразол и его активный метаболит тиоэфир тормозят двигательную активность *H. pylori*, причем этот его эффект более чем в 64 раза превышает таковой омепразола [72]. Подавляющее действие рабепразола и его тиоэфира на рост и двигательную активность бактерии, многократно превышающее эффект омепразола, показано и у кларитромицинрезистентных штаммов *H. pylori* [73]. Изучены показатели *минимальных ингибитирующих концентраций* (МПК) основных антибиотиков (кларитромицин, амоксициллин, метронидазол) по отношению к специальным штаммам *H. pylori*, обладающим геном множественной лекарственной устойчивости, в присутствии различных ИПП. Рабепразол в 4 раза снижал МПК амоксициллина и метронидазола в отличие от других ИПП [74].

Рабепразол стимулирует секрецию муцинов в слизистой оболочке желудка и пищевода, причем данный эффект, скорее всего, специфичен именно для этого ИПП [75, 76, 77]. Установлено, что мукин MUC6 обладает бактерицидными свойствами, а MUC5AC препятствует колонизации *H. pylori* [78]. О-гликаны нижних слоев желудочной слизи подавляют синтез холестерил-альфа-Д-глюкопиранозида, основного компонента бактериальной стенки *H. pylori* [79]. В ответ на эти защитные механизмы организма *H. pylori* изменяет как экспрессию генов, отвечающих за синтез муцинов, тем самым подавляя их функции, так и реологические свойства слизи [80].

Таким образом, специальные свойства рабепразола, с одной стороны – быстрое и мощное подавление кислотной продукции, с другой стороны – потенцирование синтеза слизи и укрепление защитного барьера желудка, могут оказывать дополнительное синергичное действие при антигеликобактерной терапии. Рабепразол в соответствии с инструкцией может быть назначен в комбинации с различными антибактериальными препаратами, что расширяет возможность выбора оптимального режима эрадикационной терапии *H. pylori*.

Выбор в качестве основы эрадикационной терапии *H. pylori* наиболее современных ИПП служит универсальным методом повышения эффективности эрадикационной терапии *H. pylori*.

#### **Добавление висмута трикалия дицитрата к эрадикационной терапии *H. pylori***

В качестве меры, позволяющей увеличить эффективность стандартной тройной терапии, «Рекомендации Российской гастроэнтерологиче-

ской ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых» в редакции 2012 г. устанавливали добавление к данной схеме висмута трикалия дицитрата (ИПП в стандартной дозе 2 раза в сутки, кларитромицин по 500 мг 2 раза в сутки, амоксициллин по 1000 мг 2 раза в сутки, висмута трикалия дицитрат по 240 мг 2 раза в сутки или по 120 мг 4 раза в сутки), а также отмечали целесообразность продолжения монотерапии препаратом висмута до 4–8 недель после завершения эрадикационного курса [1, 81]. Эта мера основана на бактерицидном эффекте висмута трикалия дицитрата по отношению к *H. pylori*, а также цитопротективных свойствах этой соли висмута [82, 83, 84].

Антигеликобактерную активность солей висмута впервые описал B.J. Marshall: при электронной микроскопии было показано, что уже через 30–90 мин после приема лекарственного средства *per os* бактерии отделялись от эпителиоцитов желудка (блокирование адгезии) и демонстрировали признаки структурной деградации из-за появления депозитов висмута на поверхности и внутри микроорганизмов [85]. Недавно было установлено, что висмута трикалия дицитрат затрудняет проникновение протонов внутрь бактерии, фиксируя pH цитоплазмы в пределах, благоприятных для максимальной метаболической активности микроорганизма, что делает ее уязвимой для антибиотиков [86].

Данные российских исследований по присоединению висмута трикалия дицитрата к эрадикационной терапии *H. pylori* раскрывают потенциал такого подхода и показывают, что эта мера оптимизации эффективна и для тройной, и для последовательной схем лечения (табл. 2) [87–90]. Ряд клинических исследований, которые показали высокий процент эрадикации *H. pylori* при добавлении висмута трикалия дицитрата, выполнены с оценкой уровня чувствительности микроорганизма в данном регионе, причем эта мера добавляется 30–40% к успеху терапии при наличии антибиотикорезистентности к кларитромицину и левофлок-

ацину [91, 92, 93, 94, 95]. Добавление препарата висмута к тройной терапии *H. pylori* является общепризнанной практикой в Китае [96], а в последние годы эта мера стала находить поддержку в Европе и США [50, 84].

Такая мера оптимизации усиливает эффект антибиотиков, препятствует формированию антибиотикорезистентности, особенно с учетом того, что резистентность *H. pylori* к висмуту трикалия дицитрату не формируется [50, 84]. Метаанализ 35 рандомизированных контролируемых исследований, включавших 4763 пациентов, показал безопасность висмута трикалия дицитрата и хорошую переносимость такого лечения [97].

Добавление висмута трикалия дицитрата к эрадикационной терапии *H. pylori* служит универсальным методом повышения ее эффективности.

### Добавление пробиотика к эрадикационной терапии *H. pylori*

Пробиотики способствуют сохранению барьерной функции эпителия слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, предотвращая колонизацию патогенными микроорганизмами, участвуют в модулировании местного и системного иммунного ответа и воспалительной реакции, помогают восстановлению и поддержанию нормальной популяции микробиоты кишечника без развития существенных побочных эффектов. Пробиотические штаммы синтезируют различные энзимы, кофакторы и витамины, участвующие в обменных процессах. Ферментация углеводов в кишечнике в присутствии определенных пробиотиков приводит к увеличению продукции короткоцепочечных жирных кислот, используемых в качестве энергетического ресурса эпителиоцитов [98–102].

Механизм действия пробиотиков на инфекцию *H. pylori* и их синергизма с эрадикационной терапией полностью не раскрыт. Снижение колонизационной способности *H. pylori* при наличии пробиотиков показано в эксперименте. Предполагается, что пробиотические штаммы способствуют блокаде уреазы *H. pylori*, снижению адгезии *H. pylori*

Таблица 2

Частота эрадикации *H. pylori* (ITT) при добавлении к эрадикационной терапии *H. pylori* висмута трикалия дицитрата (по итогам исследований в Российской Федерации), %

Библиографический источник	Тройная терапия		Последовательная терапия	
	Стандартная	С добавлением висмута трикалия дицитрата	Стандартная	С добавлением висмута трикалия дицитрата
Коровина Т.И., 2014 [87] Самсонов А.А. и соавт., 2014 [88]	71,8	На основе рабепразола – 96,7 На основе эзомепразола – 95,4	84,8	95,4
Zakharova N., Savilova I., [89]	71,1	На основе рабепразола – 85	—	—
Щанова Н.О., Прохорова Л.В. [90]	—	86,4	—	95,8

*ri* к желудочным эпителиоцитам (доказано для *Lactobacillus*) и подвижности *H. pylori* [48, 103].

В большинстве систематических обзоров и метаанализов сообщается о положительном эффекте применения пробиотиков вместе с эрадикационной терапией *H. pylori* в отношении увеличения процента эрадикации [40, 104–110]. Так, в метаанализе Z. Lv и соавт. (2015) по итогам оценки результатов 21 рандомизированного контролируемого исследования с числом больных 3814, уровень эрадикации *H. pylori* составил 80,3% при присоединении пробиотиков при сравнении с 72,2% без пробиотиков (ITT), относительный риск – 1,12 (95% ДИ 1,06–1,19) [105]. Положительно сказывалось на эффективности лечения назначение пробиотиков на срок более 2 недель, назначение мультиштаммовых пробиотиков и *Lactobacillus* [105]. Добавление пробиотиков к эрадикационной терапии *H. pylori* снижает частоту нежелательных явлений, возникающих при ее назначении [40, 102–108]; например, по данным Z. Lv и соавт. (2015), относительный риск составил 0,60 (95% ДИ 0,40–0,91) [105].

Несмотря на значительное количество исследований, посвященных изучению эффективности и безопасности пробиотиков, многообразие используемых бактериальных штаммов, дозы препаратов и продолжительность лечения существенно варьируют. Очевидна необходимость дальнейшего изучения наиболее эффективной комбинации бактериальных штаммов, длительности проводимого лечения и оценки состояния кишечной микрофлоры до и после окончания терапии. В Маастрихтский консенсус EHMSG констатирует, что определенные пробиотики могут оказывать положительный эффект на эрадикацию *H. pylori*, а также снижают нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта, вызванные с антигеликобактерным лечением. Определенные штаммы должны быть отобраны на основе доказанной клинической эффективности [3].

Эффективность пробиотического препарата Флорасан-Д, содержащего в своем составе наиболее распространенных представителей нормальной кишечной микрофлоры (*Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus rhamnosus*), изучена в отечественных исследованиях, в которых показано улучшение показателей качества жизни, устранение синдрома избыточного бактериального роста по данным водородного дыхательного теста, а также профилактика *C. difficile*-ассоциированной болезни [111–113].

Таким образом, включение в состав эрадикационной терапии *H. pylori* пробиотиков, в том числе комбинированного пробиотика, содержащего *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus rhamnosus* (Флорасан Д®), приводит к повышению эффективности эрадикации и снижению

числа нежелательный явлений, включая развитие *C. difficile*-ассоциированной болезни.

### Включение ребамицида в состав эрадикационной терапии *H. pylori*

Ребамицид оказывает защитный эффект на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта за счет стимулирования синтеза простагландинов и ингибирования продуктов окислительного стресса, провоспалительных цитокинов и хемокинов. Ребамицид способствует улучшению кровоснабжения слизистой оболочки желудка, синтеза гликопротеинов и бикарбонатов, усиливает пролиферацию эпителиальных клеток желудка [48, 114, 115]. Собственный антигеликобактерный эффект ребамицида нуждается в дальнейшем изучении, но снижение адгезии *H. pylori* к эпителиоцитам в культуре клеток при его воздействии доказано [116]. Длительный прием ребамицида (в течение 12 мес) приводит к регрессу морфологических признаков гастрита со снижением как нейтрофильной, так и мононуклеарной инфильтрации как в присутствии *H. pylori*, так и после эрадикации инфекции [117, 118].

Потенциальный антигеликобактерный эффект ребамицида подтвержден в ходе клинических исследований, оценивающих эффективность этого препарата в рамках схем эрадикационной терапии. Недавний метаанализ 6 рандомизированных контролируемых исследований (611 пациентов) продемонстрировал эффективность ребамицида при включении этого препарата в состав эрадикационной терапии: 73,3 против 61,4%. Отношение шансов успешной эрадикации при сочетанном назначении ребамицида составило 1,74 (95% ДИ 1,19–2,53), а достоверных различий по частоте развития побочных эффектов в обеих группах не было (ОШ 0,69; 95% ДИ 0,376–1,300;  $p=0,329$ ) [119]. Ряд исследователей анализировали эффективность продолжения лечения ребамицидом после окончания эрадикационной терапии. В рандомизированном контролируемом исследовании, включившем 309 пациентов, которые завершили антигеликобактерный курс, частота рубцевания язвенного дефекта желудка в группе, продолжавшей прием ребамицида, оказалась выше, чем в группе плацебо – 80 против 66,1% [120].

Таким образом, ребамицид может использоваться для продолжения терапии и после окончания эрадикационной терапии, потенцируя reparative процессы в слизистой оболочке желудка. Включение ребамицида в состав терапии *H. pylori* приводит к повышению эффективности эрадикации инфекции.

### Повышение приверженности пациентов эрадикационной терапии *H. pylori*

Приверженность пациентов к лечению рассматривается как важнейший фактор успеха эради-

кационной терапии *H. pylori*, причем отсутствие комплаентности может быть причиной неудачи при чувствительных к назначенным антибиотикам штаммах *H. pylori* с развитием антибиотикорезистентности [1, 3, 121]. Согласно классическим данным D.Y. Graham и соавт. (1992), процент эрадикации *H. pylori* у пациентов, которые приняли более 60% предписанных лекарственных средств, был равен результатам двухнедельного курса с включением тетрациклина и препарата висмута и составил 96%, а у пациентов, нарушавших режим лечения, – лишь 69% [122].

Традиционно считается, что комплаентность определяет целый ряд факторов: сложность многокомпонентного лечения, его продолжительность, эффективность терапии, нежелательные явления, мотивация врача и пациента, полнота информирования больного [121]. Может создаться впечатление, что современная тенденция к переходу от трех к четырем препаратам в составе терапии может негативно сказаться на приверженности к лечению. Однако ряд оригинальных исследований, обзоров и метаанализов показывает, что комплаентность не зависит от назначаемого режима терапии, в том числе от количества таблеток, которое следует принять в течение суток. L.A. Fischbach и соавт. (2004) в метаанализе не выявили ухудшения приверженности при назначении четырехкомпонентной терапии по сравнению с тройной терапией [123]. Современная квадротерапия с висмутом создавалась с учетом улучшения комплаентности [124]. Метаанализ многокомпонентных схем приводит высокие данные по комплаентности: для исследований, сравнивавших гибридную схему лечения (чередование двойной и квадротерапии без висмута) с последовательной, комплаентность составила 96 и 98%, а для исследований, сравнивавших гибридную и сочетанную схемы – 95,8 и 93,2% соответственно [125]. Добавление пробиотика к эрадикационной терапии *H. pylori* не оказывает отрицательного влияния на приверженность к терапии (относительный риск 0,98; 95% ДИ 0,68–1,39;  $p=0.889$ ) [108].

Индивидуальная работа с пациентом, создание у него правильной мотивации, предоставление полной информации и контроль за соблюдением лечения остаются лучшими методами повышения приверженности к антигеликобактерной терапии. Благодаря таким простым мерам, как объяснение включенным в исследование больным природы их заболевания, особенностей лечения, возможных нежелательных явлений, предоставления листовки с этой информацией и ведение дневника приема медикаментов, а также своевременного напоминания по телефону о необходимости соблюдения больным схемы лечения, удалось увеличить процент эрадикации *H. pylori* до 94,7% (против 73,7%) и комплаентность до 92,1% (против

23,7% в группе больных с рутинным назначением терапии) [126].

Совет экспертов Российской гастроэнтерологической ассоциации постановляет:

1. Инфекция *H. pylori* широко распространена в Российской Федерации: доля инфицированного взрослого населения в популяции составляет от 60 до 90% и более. Это обуславливает высокую частоту хронического геликобактерного гастрита и других заболеваний, ассоциированных с *H. pylori*. В нашей стране ежегодно регистрируется более 37 000 новых случаев рака желудка и это новообразование занимает 4-е место в структуре онкологической заболеваемости и 2-е место в структуре смертности от онкологических болезней.

В каждом случае обнаружения *H. pylori* следует решить вопрос о целесообразности проведения эрадикационной терапии, что особенно актуально в связи с признанием эрадикации инфекции *H. pylori* эффективной мерой профилактики рака желудка. Кроме того, эрадикационная терапия у больных хроническим гастритом с симптомами диспепсии служит терапией первого выбора, позволяющей исключить пациентов с диспепсией, непосредственно ассоциированной с инфекцией *H. pylori*.

2. Показатели устойчивости штаммов *H. pylori* к кларитромицину в России не превосходят 15% в большинстве региональных исследований. Имеются данные об отсутствии высокой устойчивости *H. pylori* к метронидазолу и низкой двойной устойчивости к кларитромицину и метронидазолу.

3. *Терапией первой линии для эрадикации инфекции *H. pylori** служит стандартная тройная терапия, включающая ИПП (в стандартной дозе 2 раза в сутки), кларитромицин (по 500 мг 2 раза в сутки) и амоксициллин (по 1000 мг 2 раза в сутки). Стандартную тройную терапию следует назначать, применяя различные меры, повышающие ее эффективность (см. пункты 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9).

Как альтернативный вариант *эрадикационной терапии первой линии* может быть назначена классическая четырехкомпонентная терапия на основе висмута трикалия дицитрата (по 120 мг 4 раза в сутки) в сочетании с ИПП (в стандартной дозе 2 раза в сутки), тетрациклином (по 500 мг 4 раза в сутки) и метронидазолом (по 500 мг 3 раза в сутки). Как альтернативный вариант *терапии первой линии* предлагается квадротерапия без препаратов висмута, которая включает ИПП (в стандартной дозе 2 раза в сутки), амоксициллин (по 1000 мг 2 раза в сутки), кларитромицин (по 500 мг 2 раза в сутки) и метронидазол (по 500 мг 3 раза в сутки).

4. Продолжительность всех схем лечения *H. pylori* должна составлять 14 суток, мини-

мальная продолжительность 10 суток может быть назначена в тех случаях, если исследования, проведенные в конкретном регионе, подтвердили ее высокую эффективность.

Увеличение продолжительности лечения повышает ее эффективность, в том числе при назначении стандартной тройной терапии.

5. Схемы эрадикационной терапии обязательно включают в себя ингибиторы протонной помпы. ИПП применяют в составе эрадикационной терапии в следующих дозах: лансопразол по 30 мг 2 раза в сутки, омепразол по 20 мг 2 раза в сутки, пантопразол по 40 мг 2 раза в сутки, рабепразол по 20 мг 2 раза в сутки или эзомепразол по 20 мг 2 раза в сутки. Назначение высокой дозы ИПП (удвоенной по сравнению со стандартной) способствует повышению эффективности лечения.

При проведении эрадикационной терапии предпочтение отдается эзомепразолу и рабепразолу.

По данным метаанализов, более мощный кислотоподавляющий эффект рабепразола в составе эрадикационной терапии приводит к лучшим показателям эрадикации *H. pylori* по сравнению с более ранними ИПП (омепразол, лансопразол, пантопразол). Рабепразол отличается от других ИПП минимальной зависимостью от фенотипически детерминированных вариантов печеночно-гого метаболизма, оказывая более предсказуемый антисекреторный эффект, так как он преимущественно метаболизируется в результате неферментативного процесса, в отличие от других ИПП. Это обосновывает предпочтительное его использование в странах европейского региона (в том числе в России), где высока распространность фенотипа быстрых метаболизаторов. При этом у рабепразола выявлены специальные характеристики (собственный антигеликобактерный эффект, стимуляция секреции муцинов в слизистой оболочке желудка), которые могут обеспечивать дополнительные преимущества при эрадикации *H. pylori*.

Выраженное антисекреторное действие эзомепразола в составе эрадикационной терапии *H. pylori*, по данным метаанализов, определило повышение эффективности лечения по сравнению с омепразолом, лансопразолом и пантопразолом. Эзомепразол представляет собой S-энантиомер (левый изомер) омепразола. Благодаря стереоселективным особенностям взаимодействия с цитохромом P450 в печени эзомепразол обладает большей биодоступностью, чем омепразол, следствием чего более предсказуемым является контроль интрагастрального рН. Таким образом, эффект эзомепразола не зависит от индивидуальных особенностей лекарственного метаболизма у лиц, принимающих ИПП.

Выбор наиболее современного ИПП, как основы эрадикационной терапии, повышает эффективность лечения.

6. Добавление к стандартной тройной терапии висмута трикалия дицитрата в дозе 240 мг 2 раза в сутки или 120 мг 4 раза в сутки служит мерой повышения ее эффективности, обеспечивающей ее значимый дополнительный прирост даже в условиях резистентности бактерии к кларитромицину и левофлоксацину.

При хроническом гастрите, в том числе атрофическом, после курса эрадикационной терапии *H. pylori* целесообразно продолжить прием висмута трикалия дицитрата до 4–8 недель для обеспечения защиты слизистой оболочки желудка.

7. Включение в состав эрадикационной терапии *H. pylori* пробиотиков, в том числе комбинированного пробиотика, содержащего *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus rhamnosus* (Флорасан Д®), приводит к повышению эффективности эрадикации и снижению числа нежелательных явлений, включая развитие *C. difficile*-ассоциированной болезни.

8. Включение в состав эрадикационной терапии *H. pylori* ребамицида в дозе 100 мг 3 раза в сутки приводит к повышению эффективности эрадикации. Защитные свойства ребамицида позволяют рекомендовать его не только для курса эрадикационной терапии *H. pylori*, но и последующего продолжения лечения, особенно при эрозивно-язвенных поражениях желудка и двенадцатиперстной кишки Продолжительность курса постэрадикационной терапии ребамицидом составляет 4–8 недель.

9. Квадротерапию с висмута трикалия дицитратом применяют также как основную схему терапии второй линии при неэффективности стандартной тройной терапии. Другая схема терапии второй линии включает ИПП (в стандартной дозе 2 раза в сутки), левофлоксацин (по 500 мг 2 раза в сутки) и амоксициллин (по 1000 мг 2 раза в сутки). Тройная терапия с левофлоксацином может быть назначена только гастроэнтерологом по строгим показаниям. Терапия третьей линии подбирается индивидуально в зависимости от выбора предшествующих схем лечения, при возможности – по данным определения чувствительности *H. pylori* к антибиотикам.

10. Подробное инструктирование пациента и контроль за точным соблюдением назначенного режима приема лекарственных средств повышают приверженность пациентов к лечению и эффективность эрадикационной терапии *H. pylori*.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict interest.** The authors declare no conflict of interest.

## Литература / References

1. Ивашин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., Шептулин А.А. и комитет экспертов. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых. Рес журн гастроэнт гепатол колопроктол 2012; 22(1):87-9 [Ivashkin V.T., Mayev I.V., Lapina T.L., Sheptulin A.A. and Advisory board. Diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults: guidelines of the Russian gastroenterological association. Ross z gastroenterol hepatol koloproktol 2012; 22(1):87-9].
2. Sugano K., Tack J., Kuipers E.J. et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. Gut 2015;64:1353-67.
3. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain CA, J.P.Gisbert, E.J.Kuipers et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht V/Florence Consensus Report. Gut 2017;66:6-30.
4. Герман С.В., Зыкова И.Е., Модестова А.В., Ермаков Н.В. Распространенность инфекции *H. pylori* среди населения Москвы. Рес журн гастроэнт гепатол колопроктол 2010;20(2):25-30 [German S.V., Zykova I.Ye., Modestova A.V., Yermakov N.V. Prevalence of *H. pylori* infection in the Moscow population. Ross z gastroenterol hepatol koloproktol 2010; 20(2):25-30].
5. Рахманин Ю.А., Зыкова И.Е., Федичкина Т.П., Соленова Л.Г., Герман С.В., Модестова А.В., Кислицин В.А. Изучение территориального распределения инфицированности *Helicobacter pylori* трудоспособного населения г. Москвы в ходе диспансеризации производственных контингентов. Гигиена и санитария 2013; 92(5):79-82 [Rakhmanin Yu.A., Zykova I. Ye., Fedichkina T.P., Solenova L.G., German S.V., Modestova A.V., Kislicsin V.A. Regional distribution of *Helicobacter pylori* infection of able-bodied population of Moscow at medical examination of the production staff. Gigiiena i sanitariya 2013; 92(5):79-82].
6. Свараль А.В., Ферман Р.С., Жебрун А.Б. Изучение динамики превалентности инфекции, обусловленной *Helicobacter pylori*, среди различных возрастных групп населения Санкт-Петербурга в 2007-2011 годах. Инфекция и иммунитет 2012; 2(4):741-6 [Svarval A.V., Ferman R.S., Zhebrun A.B. Dynamics of prevalence of the *Helicobacter pylori*-caused infection in various age groups of St.Petersburg population in 2007-2011. Infektion i immunitet 2012; 2(4):741-6].
7. Решетников О.В., Курилович С.А., Кротов С.А., Кротова В.А. Хеликобактерная инфекция в сибирских популяциях Бюл. СО РАМН 2010; 30 (2):88-93 [Reshetnikov O.V., Kurilovich S.A., Krotov S.A., Krotova V.A. *Helicobacter pylori*-associated infection Siberian populations Byul. SO RAMN 2010; 30 (2):88-93].
8. Цуканов В.В., Третьякова О.В., Амельчугова О.С. и др. Распространенность атрофического гастрита тела желудка у населения г. Красноярска старше 45 лет. Рес журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2012; 22(4): 27-31 [Tsukanov V.V., Tretyakova O.V., Amelchugova O.S. et al. Prevalence of atrophic corpus gastritis at Krasnoyarsk over 45 year-old population. Ross z gastroenterol hepatol koloproktol 2012; 22(4):27-31].
9. Штыгашева О.В., Цуканов В.В. Распространенность инфекции *Helicobacter pylori* и частота диспептических жалоб у населения Хакасии. Рес журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2004; 14(1):33-6 [Shtygasheva O.V., Tsukanov V.V. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection and frequency of dispeptic symptoms in Khakasia population. Ross z gastroenterol hepatol koloproktol 2004; 14(1):33-6].
10. Furuta T., Ohashi K., Kaneko E. et al. Effect of genetic differences in omeprazole metabolism on cure rates for *Helicobacter pylori* infection and peptic ulcer. Ann Intern Med 1998; 129: 1027-30.
11. Tanigawa Y., Aoyama N., Kita T. et al. CYP2C19 genotype related efficacy of omeprazole for the treatment of infection caused by *Helicobacter pylori*. Clin Pharmacol Ther 1999; 66: 528-34.
12. Serrano D., Torrado S., Torrado-Santiago S., Gisbert J.P. The influence of CYP2C19 Genetic polymorphism on the Pharmacokinetics/Pharmacodynamics of Proton Pump Inhibitor-Containing *Helicobacter pylori* treatment. Curr Drug Metab 2012;13(9):1303-12.
13. Морозов С.В. Влияние полиморфизма гена CYP2C19 на эффективность лечения больных эрозивной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью ингибиторами протонного насоса Автореф. дис. ... канд мед наук М., 2005:23 [Morozov S.V. The effect of CYP2C19 gene polymorphism on proton pump inhibitor treatment response in patients with erosive gastrolesophageal reflux disease. Author's abstract. MD degree thesis. M., 2005: 23].
14. Оганесян Т.С. Значение полиморфизма генов цитохрома-P4502C19 и интерлейкина-1β для прогноза эффективности эрадикационной терапии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *Helicobacter pylori*. Автореферат дис. ... канд мед наук М., 2008:24 [Oganesyan T.S. Significance of cytochrome R450 2C19 and interleukine-1β gene polymorphism for eradication therapy efficacy prognosis at *Helicobacter pylori*-associated stomach and duodenum peptic ulcer. Author's abstract. MD degree thesis. M., 2008:24].
15. Халикова А.Р., Архипова А.А., Ахметов И.И., Абдулхаков Р.А., Абдулхаков С.Р. Изучение полиморфизма гена цитохрома Р-450 CYP2C19 в популяции татар, проживающих на территории Республики Татарстан. Практ медицина 2012;58(3):53-5 [Khalikova A.R., Arkhipova A.A., Akhmetov I.I., Abdulkhakov R.A., Abdulkhakov S.R. Cytochrome P-450 CYP2C19 gene polymorphism in Tatar population living in the Tatarstan republic territory. Prakt meditsina 2012; 58(3):53-5].
16. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Оганесян Т.С. Аллельный полиморфизм интерлейкина-1β при геликобактериозе. Рес журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2008;18(5):4-11 [Mayev I.V., Kucheryavy Yu.A., Oganesyan T.S. Interleukine-1β allelic polymorphism at helicobacteriosis. Ross z gastroenterol hepatol koloproktol 2008; 18(5):4-11].
17. Furuta T., Shirai N., Xiao F. et al. Polymorphism of inter-leukin-1beta affects the eradication rates of *Helicobacter pylori* by triple therapy. Clin Gastroenterol Hepatol 2004;2(1):22-30.
18. Sugimoto M., Furuta T., Shirai N. Influences of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokine polymorphisms on eradication rates of clarithromycin-sensitive strains of *Helicobacter pylori* by triple therapy. Clin Pharmacol Ther 2006;80:41-50.
19. Маев И.В., Момышалиев К.Т., Говорун В.М., Кучерявый Ю.А., Оганесян Т.С., Селезнева О.В. Эффективность эрадикации *Helicobacter pylori* у больных язвенной болезнью в зависимости от полиморфизма гена IL-1β-511. Рес журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2008;18(6):27-32 [Mayev I.V., Momynaliyev K.T., Govorun V.M., Kucheryavy Yu.A., Oganesyan T.S., Selezneva O.V. Efficacy of *Helicobacter*

- pylori* eradication in peptic ulcer patients in relation to IL-1 $\beta$ -511gene polymorphism. Ross z gastroenterol hepatol koloproktol 2008; 18(6):27-32].
20. Megraud F., Coenen S., Versporten A., Kist M., Lopez-Brea M., Hirschl A.M. et al. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption. Gut 2013;62:34-42.
  21. Thung I., Aramin H., Vavinskaya V. et al. Review article: the global emergence of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance. Aliment Pharmacol Ther 2016;43:514-33.
  22. Козлов Р.С., Иванчик Н.В. Дехнич Н.Н. Рекомендации по выделению, идентификации и определению чувствительности *Helicobacter pylori* к антибактериальным препаратам. Клин микробиол антимикроб химиотер 2014;16(3):181-5 [Kozlov R.S., Ivanchik N.V. Dekhnich N.N. Isolation, identification and estimation of antibiotics sensitivity of *Helicobacter pylori*: guidelines. Klin mikrobiol antimikrob khimioter 2014; 16(3):181-5].
  23. Поздеев О.К., Морозова Л.Г., Поздеева А.О., Валеева Ю.В., Гуляев П.Е. Мониторинг первичной антибиотикорезистентности штаммов *Helicobacter pylori*, выделенных в республике Татарстан в 2008-2013 гг. Клин микробиол антимикроб химиотер 2016;(2):146-51 [Pozdeyev O.K., Morozova L.G., Pozdeyeva A.O., Valeyeva Yu.V., Gulyaev P.Ye. Monitoring of primary antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* strains isolated in the Tatarstan Republic in 2008-2013. Klin mikrobiol antimikrob khimioter 2016; (2):146-51].
  24. Дехнич Н.Н., Костякова Е.А., Пунин А.А., Алимов А.В., Иванчик Н.В., Козлов Р.С. Антибиотикорезистентность *H. pylori*: результаты микробиологического регионального исследования. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2011;21(2):37-42 [Dekhnich N.N., Kostyakova Ye.A., Punin A.A., Alimov A.V., Ivanchik N.V., Kozlov R.S. Antibiotic resistance of *H. pylori*: results of microbiologic regional study. Ross z gastroenterol hepatol koloproktol 2011; 21(2):37-42].
  25. Дехнич Н.Н., Иванчик Н.В., Козлов Р.С., Алимов А.В., Лукьянова А.В., Нагаева О.А., Стешит А.С., Брук П.Г. Чувствительность штаммов *H. pylori* к анти-mикробным препаратам в г. Смоленске в 2015-2016 гг. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2016;6:24-31 [Dekhnich N.N., Ivanchik N.V., Kozlov R.S., Alimov A.V., Lukyanova A.V., Nagayeva O.A., Steshits A.S., Bruk P.G. Sensitivity of *H. pylori* strains to antimicrobial agents in Smolensk in 2015-2016. Ross z gastroenterol hepatol koloproktol 2016; 6:24-31].
  26. Саблин О.А., Михайлова Н.В., Юрин М.В., Ильчишина Т.А., Кондрашин А.С., Кобиашвили М.Г., Михайлова И.А., Свараль А.В., Жибурн А.Б. Первичная резистентность *Helicobacter pylori* к антибиотикам в Санкт-Петербурге. Экспериментальная и клиническая фармакология 2012;(8):18-23 [Sablin O.A., Mikhaylov N.V., Yurin M.V., Il'chishina T.A., Kondrashin A.S., Kobiashvili M.G., Mikhaylova I.A., Svaral A.V., Zhibrun A.B. Primary *Helicobacter pylori* antibiotic-resistance in St. Petersburg. Experimental'naya and klinicheskaya pharmacologiya 2012; (8):18-23].
  27. Симаненков В.И., Захарова Н.В., Жебрун А.Б., Свараль А.В., Савилова И.В., Ферман Р.С. Резистентность *Helicobacter pylori* к антимикробным препаратам по результатам бактериологического тестирования. Лечащий врач 2015;(4):91-5 [Simanenkov V.I., Zakharova N.V., Zhebrun A.B., Svaral A.V., Savilova I.V., Ferman R.S. *Helicobacter pylori* antibiotic-resistance according to the data of bacteriological testing. Lechashy vrach. 2015; (4):91-5].
  28. Лазебник Л.Б., Белоусова Н.Л., Бордин Д.С., Михеева О.М., Дубцова Е.А., Воробьева Н.Н. *Zelenerikin S.A. Резистентность Helicobacter pylori* к кларитромицину в Москве и прополис как средство, повышающее эффективность эрадикации. Экспериментальная и клиническая фармакология 2012;(8):10-14 [Lazebnik L.B., Belousova N.L., Bordin D.S., Mikheyeva O.M., Dubtsova Ye.A., Vorobyova N.N., Zelenikin S.A. *Helicobacter pylori* clarithromycin resistance in Moscow and propolis as the agent, increasing eradication efficacy. Experimental'naya and klinicheskaya pharmacologiya. 2012; (8):10-14].
  29. Корниенко Е.А., Суворов А.Н., Ткаченко Е.А., Успенский Ю.П., Барышникова Н.В. Критический рост резистентности *Helicobacter pylori* к кларитромицину в педиатрической и взрослой гастроэнтерологической практике. Справочник поликлинического врача 2010;(12):54-6 [Korniyenko Ye.A., Suvorov A.N., Tkachenko Ye.A., Uspensky Yu.P., Baryshnikova N.V. Critical increase of *Helicobacter pylori* clarithromycin resistance in pediatric and adult gastroenterological practice. Spravochnik polyclinicheskogo vracha 2010; (12):54-6].
  30. Бокарев А.А., Перфилова К.М. и соавт. Устойчивость *Helicobacter pylori* к макролидам у больных с *H. pylori*-позитивной гастродуodenальной патологией. Материалы II Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням. Москва, 29-31 марта 2010 г. [Bokarev A.A., Perfilova K.M. et al. *Helicobacter pylori* resistance to macrolides at *H. pylori*-positive gastrroduodenal diseases. Proceeding of the II Annual All-Russia Congress on infectious diseases. Moscow, March 29-31, 2010].
  31. Оsipенко М.Ф., Бикбулатова Е.А., Шакалите Ю.Д., Чернова Л.Н. Резистентность *Helicobacter pylori* к кларитромицину в Новосибирске. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2012;22(5)(прил. 40):36 [Osipenko M.F., Bikbulatova Ye.A., Shakalite Yu.D., Chernova L.N. *Helicobacter pylori* clarithromycin resistance in Novosibirsk. Ross z gastroenterol hepatol koloproktol 2012; 22(5) (Suppl. 40):36].
  32. Нижевич А. А. Автореф дис ... канд мед наук М., 2010 [Nizhevich A.A. Author's abstract. MD degree thesis. M., 2010].
  33. De Francesco V., Zullo A et al. Phenotypic and genotypic *Helicobacter pylori* clarithromycin resistance and therapeutic outcome: benefits and limits. J Antimicrob Chemother 2010;65(2):327-32.
  34. Lee J.W., Kim N. et al. GenoType HelicoDR test in the determination of antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* in Korea. Scand J Gastroenterol 2014;49(9):1058-67.
  35. Shiotani A., Lu H., Dore M.P., Graham D.Y. Treating *Helicobacter pylori* effectively while minimizing misuse of antibiotics. Cleve Clin J Med 2017;84(4):310-318. doi: 10.3949/ccjm.84a.14110.
  36. Ивашкин В. Т. *Helicobacter pylori*: биологические характеристики, патогенез, перспективы эрадикации. Рос журн гастроэнт гепатол колопроктол 1999;7(4):21-3 [Ivashkin V.T. *Helicobacter pylori*: biological traits, pathogenesis and eradication perspectives. Ross z gastroenterol hepatol koloproktol 1999; 7(4):21-3].
  37. Graham D.Y. Efficient identification and evaluation of effective *Helicobacter pylori* therapies. Clin Gastroenterol Hepatol 2009;7:145-8.
  38. Graham D.Y., Fischbach L. *Helicobacter pylori* treatment in the era of increasing antibiotic resistance. Gut 2010;59:1143-53.
  39. Лапина Т.Л., Мутигулина Э.Р., Ивашкин В.Т. Рациональный выбор эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*. Рос журн гастроэнтерол

- гепатол колопроктол 2013;23(5):74-80 [Lapina T.L., Mutigulina E.R., Ivashkin V.T. Rational choice of *Helicobacter pylori* infection eradication therapy. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2013; 23(5):74-80].
40. Li B.Z., Threapleton D.E., Wang J.Y., Xu J.M. et al. Comparative effectiveness and tolerance of treatments for *Helicobacter pylori*: systematic review and network meta-analysis BMJ. 2015 Aug 19;351:h4052. doi: 10.1136/bmj.h4052.
  41. McNicholl A.G., Gasbarrini A., Tepes B., Bordin D.S. et al. Pan-European Registry on *H. pylori* Management (HP-EuReg): First-Line Treatments and Interim Analysis of 11272 patients. Helicobacter. 2015; 20 (Suppl. 1):91.
  42. Gisbert J.P., Calvet X. Review article: the effectiveness of standard triple therapy for *Helicobacter pylori* has not changed over the last decade, but it is not good enough. Aliment Pharmacol Ther 2011;34:1255-68.
  43. Андреев Д.Н., Маев И.В., Кучерявыи Ю.А., Дичева Д.Т., Парцвана-Виноградова Е.В. Эффективность и безопасность антихеликобактерной терапии у пациентов с сопутствующим хроническим гепатитом С. Тер арх 2016;88(4):75-81 [Andreyev D.N., Mayev I.V., Kucheryavy Yu.A., Dicheva D.T., Partsvania-Vinogradova Ye.V. Efficacy and safety of anti-*H.pylori* therapy at concomitant chronic hepatitis C. Ter arkh 2016; 88(4):75-81].
  44. Malfertheiner P., Bazzoli F., Delchier J.C. et al. *Helicobacter pylori* eradication with a capsule containing bismuth subcitrate potassium, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus clarithromycin-based triple therapy: a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial. Lancet 2011;377:905-13.
  45. Hu Y., Zhu Y., Lu N.H. Novel and effective therapeutic regimens for *Helicobacter pylori* in an era of increasing antibiotic resistance. Front Cell Infect Microbiol 2017;7:168. doi: 10.3389/fcimb.2017.00168.
  46. Shiotani A., Lu H., Dore M.P., Graham D.Y. Treating *Helicobacter pylori* effectively while minimizing misuse of antibiotics. Cleve Clin J Med 2017;84(4):310-8. doi: 10.3949/ccjm.84a.14110.
  47. Fallone C.A., Chiba N., van Zanten S.V., Fischbach L., Gisbert J.P., Hunt R.H. et al. The Toronto Consensus for the treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults. Gastroenterology 2016;151:51-69 e14.
  48. Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Маев И.В. Возможности оптимизации эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* в современной клинической практике. Тер архив 2017;2:84-90 [Andreyev D.N., Dicheva D.T., Mayev I.V. Options of optimization of *Helicobacter pylori* eradication therapy in modern clinical practice. Ter archive 2017; 2:84-90].
  49. Сафина Д.Д., Абдулхаков С.Р., Абдулхаков Р.А. Эрадикационная терапия *Helicobacter pylori*: настоящее и будущее. Эксперимент клин гастроэнт 2016; 135(11):84-93 [Safina D.D., Abdulkhakov S. ., Abdulkhakov R.A. *Helicobacter pylori* eradication therapy: present and future. Eksperiment klin gastroent 2016; 135(11):84-93].
  50. Gisbert J.P., McNicholl A.G. Optimization strategies aimed to increase the efficacy of *H.pylori* eradication therapies. Helicobacter 2017 May 2. doi: 10.1111/hel.12392.
  51. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. Gut 2012;61:646-64.
  52. Yuan Y., Ford A.C., Khan K.J., Gisbert J.P., Forman D., Leontiadis G.I. et al. Optimum duration of regimens for *Helicobacter pylori* eradication. Cochrane Database Syst Rev. 2013;12:CD008337.
  53. Lu H., Zhang W., Graham D.Y. Bismuth-containing quadruple therapy for *Helicobacter pylori*: lessons from China. Eur J Gastroenterol Hepatol 2013;25:1134-40.
  54. Laine L., Hunt R., El-Zimaity H., Nguyen B., Osato M., Spenard J. Bismuth-based quadruple therapy using a single capsule of bismuth bisalicitrate, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus omeprazole, amoxicillin, and clarithromycin for eradication of *Helicobacter pylori* in duodenal ulcer patients: a prospective, randomized, multicenter, North American trial. Am J Gastroenterol 2003;98:562-7.
  55. Liang X., Xu X., Zheng Q., Zhang W., Sun Q., Liu W. et al. Efficacy of bismuth-containing quadruple therapies for clarithromycin-, metronidazole-, and fluoroquinolone-resistant *Helicobacter pylori* infections in a prospective study. Clin Gastroenterol Hepatol 2013;11:802-7.
  56. McNicholl A., Molina-Infante J., Bermejo F., Harb Y., Modolell I., Anton R. et al. Non-bismuth quadruple concomitant therapies in the eradication of *Helicobacter pylori*: standard vs. optimized (14 days, high-dose PPI) regimens in clinical practice. Helicobacter 2014;19(Suppl. 1):11.
  57. Molina-Infante J., Lucendo A.J., Angueira T., Rodriguez-Tellez M., Perez-Aisa A., Balboa A. et al. Optimized empiric triple and concomitant therapy for *Helicobacter pylori* eradication in clinical practice: the OPTRICON study. Aliment Pharmacol Ther 2015; 41:581-9.
  58. Labenz J. Current role of acid suppressants in *Helicobacter pylori* eradication therapy. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2001;15:413-31.
  59. Villoria A., Garcia P., Calvet X. et al. Meta-analysis: high-dose proton pump inhibitors vs. standard dose in triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. Aliment Pharmacol Ther 2008;28:868-77.
  60. Vallve M., Vergara M., Gisbert J.P. et al. Single vs. double dose of a proton pump inhibitor in triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis. Aliment Pharmacol Ther 2002;16:1149-56.
  61. Scott J.L., Dunn C.J., Mallarkey G., Sharpe M. Esomeprazole. A review of its use in the management of acid-related disorders. Drugs 2002; 62(10);1503-38.
  62. McNicholl A.G., Linares P.M., Nyssen O.P. Meta-analysis: esomeprazole or rabeprazole vs. first-generation pump inhibitors in the treatment of *Helicobacter pylori* infection. Aliment Pharmacol Ther 2012; 36(5):414-25.
  63. Kirchheimer J., Glatt S., Fuhr U., Klotz U. et al. Relative potency of proton-pump inhibitors—comparison of effects on intragastric pH. Eur J Clin Pharmacol 2009; 65(1):19-31.
  64. Robinson M., Horn J. et al. Clinical Pharmacology of Proton Pump Inhibitors. What the Practising Physician needs to know. Drug 2003; 63(24): 2739-54.
  65. Besancon M., Simon A., Sachs G. et al. Sites of reaction of the gastric H,K-ATPase with extracytoplasmic thiol reagents. J Biol Chem 1997; 272: 22438-46.
  66. Kromer W. Relative efficacies of gastric proton-pump inhibitors on a milligram basis: desired and undesired SH reactions. Scand J Gastroenterol 2001; 234 (Suppl): 3-11.
  67. Kromer W., Kruger U., Huber R. et al. Differences in pH dependent activation rates of substituted benzimidazoles and biological in vitro correlates. Pharmacology 1998; 56: 57-70.
  68. Pantoflickova D., Dorta G., Ravic M. et al. Acid inhibition on the first day of dosing: comparison of four proton pump inhibitors Aliment Pharmacol Ther 2003; 17:1507-14.
  69. Ishizaki T., Horai Y. Review article: cytochrome P450 and the metabolism of proton pump inhibitors - emphasis on rabeprazole. Aliment Pharmacol Ther 1999; 13(Suppl. 3):27-36.

70. Tang H.L., Li Y., Hu Y.F., Xie H.G., Zhai S.D. Effects of CYP2C19 loss-of-function variants on the eradication of *H. pylori* infection in patients treated with proton pump inhibitor-based triple therapy regimens: a meta-analysis of randomized clinical trials. *PLoS One* 2013;8:e62162.
71. Заборовский А.В., Маев И.В., Андреев Д.Н., Тарарина Л.А. Плейотропные эффекты рабепразола и их роль в лечении пациентов с кислотозависимыми заболеваниями. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2017; 27(3):18-26 [Zaborovsky A.V., Mayev I.V., Andreyev D.N., Tararina L.A. Pleiotropic effects of rabeprazole and their role in acid-related diseases treatment. *Ross z gastroenterol hepatol koloproktol* 2017; 27(3):18-26].
72. Tsutsui N., Taneike I., Ohara T., Goshi S., Kojio S., Iwakura N., Matsumaru H., Wakisaka-Saito N., Zhang H.M., Yamamoto T. A novel action of the proton pump inhibitor rabeprazole and its thioether derivative against the motility of *Helicobacter pylori*. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44(11):3069-73.
73. Ohara T., Goshi S., Taneike I., Tamura Y., Zhang H.M., Yamamoto T. Inhibitory action of a novel proton pump inhibitor, rabeprazole, and its thioether derivative against the growth and motility of clarithromycin-resistant *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* 2001;6(2):125-9. DOI: 10.1046/j.1523-5378.2001.00018.x
74. Zhang Z., Liu Z.Q., Zheng P.Y., Tang F.A., Yang P.C. Influence of efflux pump inhibitors on the multidrug resistance of *Helicobacter pylori*. *World J Gastroenterol* 2010;16(10):1279-84.
75. Skoczyłas T., Sarosiek I., Sostarich S., McElhinney C., Durham S., Sarosiek J. Significant enhancement of gastric mucin content after rabeprazole administration: its potential clinical significance in acid-related disorders. *Dig Dis Sci* 2003;48(2):322-8.
76. Sarosiek I., Olyaei M., Majewski M., Sidorenko E., Roeser K., Sostarich S., Wallner G., Sarosiek J. Significant increase of esophageal mucin secretion in patients with reflux esophagitis after healing with rabeprazole: its esophagoprotective potential. *Dig Dis Sci* 2009;54:2137-42.
77. Okazaki M., Shimizu I., Ishikawa M., Fujiwara S., Yamamoto H., Shiraishi T., Horie T., Iuchi A., Ito S. Gastric mucosal levels of prostaglandins and leukotrienes in patients with gastric ulcer after treatment with rabeprazole in comparison to treatment with ranitidine. *J Med Invest* 2007;54(1-2):83-90.
78. Niv Y. *Helicobacter pylori* and gastric mucin expression: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2015;21(31):9430-6.
79. Kawakubo M., Ito Y., Okimura Y., Kobayashi M. et al. Natural antibiotic function of a human gastric mucin against *Helicobacter pylori* infection. *Science* 2004;305(5686):1003-6.
80. Ota H., Nakayama J., Momose M., Hayama M. et al. *Helicobacter pylori* infection produces reversible glycosylation changes to gastric mucins. *Virchows Arch* 1998;433(5):419-26.
81. Ивашин В.Т., Лапина Т.Л., Шептулин А.А., Трухманов А.С. и др. Практические шаги по профилактике рака желудка в Российской Федерации: алгоритм ведения пациентов с хроническим геликобактерным гастритом (Материалы и резюме конференции экспертов 9 декабря 2013 г.) *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2014; 24(2):102-4 [Ivashkin V.T., Lapina T.L., Sheptulin A.A., Trukhmanov A.S. et al. Practical steps on stomach cancer prophylaxis in the Russian Federation: chronic *H.pylori*-associated gastritis management algorithm (Proceedings and resolution of expert panel, December 9, 2013). *Ross z gastroenterol hepatol koloproktol* 2014; 24(2):102-4].
82. Лапина Т.Л. Возможности лекарственного воздействия на цитопротективные свойства гастродуodenальной слизистой оболочки. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2006; 16(5):2-7 [Lapina T.L. Potentials of pharmacological control of gastroduodenal mucosa cytoprotection. *Ross z gastroenterol hepatol koloproktol* 2006; 16(5):2-7].
83. Кононов А.В., Мозговой С.И., Рыбкина Л.Б., Бунова С.С., Шиманская А.Г. Оценка цитопротективного влияния висмута трикалия дицитрата на слизистую оболочку желудка при эрадикации *H. pylori* и продолжительном приеме препарата. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2006; 16(6):21-8 [Kononov A.V., Mozgovoy S.I., Rybkina L.B., Bunova S.S., Shimanskaya A.G. Cytoprotective effect of bismuth tripotassium dicitrate on stomach mucosa at *H. pylori* eradication and prolonged drug administration. *Ross z gastroenterol hepatol koloproktol* 2006; 16(6):21-8].
84. Dore M.P., Lu H., Graham D.Y. Role of bismuth in improving *Helicobacter pylori* eradication with triple therapy *Gut* 2016;65(5):870-8 doi: 10.1136/gutjnl-2015-311019.
85. Marshall B.J., Armstrong J.A., Francis G.J. et al. Antibacterial action of bismuth in relation to *Campylobacter pyloridis* colonization and gastritis. *Digestion* 1987;37 (Suppl 2):16-30.
86. Marcus E.A., Sachs G., Scott D.R. Colloidal bismuth subcitrate impedes proton entry into *Helicobacter pylori* and increases the efficacy of growth-dependent antibiotics. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42:922-33.
87. Коровина Т.И. Клинико-инструментальная оценка эффективности последовательной эрадикационной терапии у больных эрозивно-язвенными поражениями желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированными с *Helicobacter pylori*. Автореф дисс канд мед наук 2014:24 [Korovina T.I. Clinical and instrumental assessment of consecutive mode of eradication therapy efficacy at *Helicobacter pylori*-associated gastroduodenal erosive-ulcerative lesions. Author's abstract. MD degree thesis. 2014:24].
88. Самсонов А.А., Гречушников В.Б., Андреев Д.Н., Юрьев Г.Л., Коровина Т.И., Лежнева Ю.А., Маев И.В. Оценка фармакоэкономических показателей лечения пациентов с заболеваниями, ассоциированными с *Helicobacter pylori*. Тер архив 2014; 8:57-61 [Samsonov A.A., Grechushnikov V.B., Andreyev D.N., Yurenev G.L., Korovina T.I., Lezhneva Yu.A., Mayev I.V. Pharmacoeconomical features of treatment of *Helicobacter pylori*-associated diseases. Ter archive 2014; 8:57-61].
89. Zakharova N., Savilova I. Efficacy of reinforced eradication therapy in region of high clarithromycin resistance. *Helicobacter* 2015; 20(Suppl 1):92.
90. Щанова Н.О., Прохорова Л.В. Возможности повышения эффективности эрадикации *Helicobacter pylori* у больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2016; 26(2):11-18 [Shchanova N.O., Prokhorova L.V. Potentials of increase of *Helicobacter pylori* eradication efficacy at stomach and duodenum peptic ulcer. *Ross zhurn gastroenterol hepatol koloproktol* 2016; 26(2):11-18].
91. Liao J., Zheng Q., Liang X. et al. Effect of fluoroquinolone resistance on 14-day levofloxacin triple and triple plus bismuth quadruple therapy. *Helicobacter* 2013;18:373-7.
92. Sun Q., Liang X., Zheng Q. et al. High efficacy of

- 14-day triple therapy-based, bismuth-containing quadruple therapy for initial *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter* 2010;15:233-8.
93. Zhang W., Chen Q., Liang X. et al. Bismuth, lansoprazole, amoxicillin and metronidazole or clarithromycin as first-line *Helicobacter pylori* therapy. *Gut* 2015;64:1715-20.
94. Gisbert J.P., Romano M., Gravina A.G. et al. *Helicobacter pylori* second-line rescue therapy with levofloxacin- and bismuth-containing quadruple therapy, after failure of standard triple or non-bismuth quadruple treatments. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41:768-75.
95. Cao Z., Chen Q., Zhang W. et al. Fourteen-day optimized levofloxacin-based therapy versus classical quadruple therapy for *Helicobacter pylori* treatment failures: a randomized clinical trial. *Scand J Gastroenterol* 2015;50:1185-90.
96. Xie C., Lu N.H. Review: clinical management of *Helicobacter pylori* infection in China. *Helicobacter* 2015;20(1):1-10. doi: 10.1111/hel.12178.
97. Ford A.C., Malfertheiner P., Giguere M., Santana J., Khan M., Moayyedi P. Adverse events with bismuth salts for *Helicobacter pylori* eradication: systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2008;14:7361-70.
98. Кащук Е.А., Ивашик В.Т. Пробиотики, метаболизм и функциональное состояние сердечно-сосудистой системы Рос журн гастроэнт гепатол колопроктол 2016; 26(1):8-14 [Kashukh Ye.A., Ivashkin V.T. Probiotics, metabolism and functional state of cardio-vascular system Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2016; 26(1):8-14].
99. Полуэктова Е.А., Сидорина Ю.О., Кучумова С.Ю., Королев А.В., Шифрин О.С., Ивашик В.Т. Обоснование применения и оценка эффективности пробиотиков у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника Рос журн гастроэнт гепатол колопроктол 2015; 24(3):58-68 [Poluektova Ye.A., Sidorina Yu.O., Kuchumova S.Yu., Korolev A.V., Shifrin O.S., Ivashkin V.T. Probiotics at inflammatory bowel diseases: rationale and efficacy estimation Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2015; 24(3):58-68].
100. Walker W.A. Mechanisms of action of probiotics. *Clin Infect Dis* 2008; 46:87-91.
101. Соловьева О.И., Симаненков В.И., Суворов А.Н., Донец В.Н., Сундукова З.Р., Шумихина И.А. Возможности пробиотической терапии в гастроэнтэрологии Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2011;3(4):69-80 [Solov'yova O.I., Simanenkov V.I., Suvorov A.N., Donets V.N., Sundukova Z.R., Shumikhina I.A. Potentials of probiotic therapy in gastroenterology. Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta im. I.I. Mechnikova. 2011; 3(4):69-80].
102. Suvorov A., Simanenkov V., Ermolenko E., Kolodjieva V., Tcapieva A., Zakharova N.V., Soloveva O.I. Enterococci as probiotics or auto-probiotics in the treatment of the gastrointestinal diseases Microbial Ecology in Health and Disease. 2012;23(Suppl1):108.
103. Ruggiero P. Use of probiotics in the fight against *Helicobacter pylori*. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2014; 5(4): 384-91.
104. Dang Y., Reinhardt J.D., Zhou X. et al. The effect of probiotics supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during eradication therapy: a meta-analysis. *PLoS One* 2014;9:e111030.
105. Lv Z., Wang B., Zhou X. et al. Efficacy and safety of probiotics as adjuvant agents for *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis. *Exp Ther Med* 2015;9:707-16.
106. Tong J.L., Ran Z.H., Shen J. et al. Meta-analysis: the effect of supplementation with probiotics on eradication rates and adverse events during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:155-68.
107. Wang Z.H., Gao Q.Y., Fang J.Y. Meta-analysis of the efficacy and safety of Lactobacillus-containing and Bifidobacterium-containing probiotic compound preparation in *Helicobacter pylori* eradication therapy. *J Clin Gastroenterol* 2013;47:25-32.
108. Zhang M-M., Qian W., Qin Y-Y. et al. Probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy: a systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2015;21:4345-57.
109. Zheng X., Lyu L., Mei Z. Lactobacillus-containing probiotic supplementation increases *Helicobacter pylori* eradication rate: evidence from a meta-analysis. *Rev Esp Enferm Dig* 2013;105:445-53.
110. Zhu R., Chen K., Zheng Y-Y. et al. Meta-analysis of the efficacy of probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy. *World J Gastroenterol* 2014;20: 18013-21.
111. Ивашик В.Т., Драпкина О.М., Шептулин А.А., Шифрин О.С., Полуэктова Е.А., Кучумова С.Ю. Сравнительная эффективность композиции *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus rhamnosus* и прукалоприда в лечении больных с обстипационным вариантом синдрома раздраженного кишечника. Рес журн гастроэнт гепатол колопроктол 2015; 24(3):21-32 [Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Sheptulin A.A., Shifrin O.S., Poluektova Ye.A., Kuchumova S.Yu. Comparative efficacy of *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus rhamnosus* composition and prucalopride in treatment of constipation variant of irritable bowel syndrome. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2015; 24(3):21-32].
112. Ivashkin V., Drapkina O., Poluektova Ye., Kuchumova S., Sheptulin A., Shifrin O. The effect of a multi-strain probiotic on the symptoms and small intestinal bacterial overgrowth in constipation-predominant irritable bowel syndrome: a randomised, simple-blind, placebo-controlled trial. *Amer J Clin Med Research* 2014; 3(2):18-23.
113. Ивашик В.Т., Юшук Н.Д., Маев И.В., Лапина Т.Л., Полуэктова Е.А., Шифрин О.С., Тертычный А.С., Трухманов А.С., Шептулин А.А., Баранская Е.К., Ляшенко О.С., Ивашик К.В. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению *Clostridium difficile*-ассоциированной болезни. Рес журн гастроентерол гепатол колопроктол 2016;26(5):56-6 [Ivashkin V.T., Yushchuk N.D., Mayev I.V., Lapina T.L., Poluektova Ye.A., Shifrin O.S., Tertychny A.S., Trukhmanov A.S., Sheptulin A.A., Baranskaya Ye.K., Lyashenko O.S., Ivashkin K.V. Diagnosis and treatment *Clostridium difficile*-associated disease: guidelines of the Russian gastroenterological association. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2016; 26(5):56-6].
114. Naito Y., Yoshikawa T. Rebamipide: a gastrointestinal protective drug with pleiotropic activities. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;4(3):261-70.
115. Haruma K., Ito M. Review article: clinical significance of mucosal- protective agents: acid, inflammation, carcinogenesis and rebamipide. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18(Suppl.1):153-159. doi:10.1046/j.1365-2036.18.s1.17.x.

116. Hayashi S., Sugiyama T., Amano K. et al. Effect of rebamipide, a novel antiulcer agent, on *Helicobacter pylori* adhesion to gastric epithelial cells. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42:1895-9.
117. Haruma K., Ito M., Kido S., Manabe N., Kitadai Y., Sumii M., Tanaka S., Yoshihara M., Chayama K. Long-term rebamipide therapy improves *Helicobacter pylori*-associated chronic gastritis. *Dig Dis Sci* 2002;47(4):862-7.
118. Kamada T., Sato M., Tokutomi T., Watanabe T., Murao T., Matsu-moto H., Manabe N., Ito M., Tanaka S., Inoue K., Shiotani A., Akiyama T., Hata J., Haruma K. Rebamipide improves chronic inflammation in the lesser curvature of the corpus after *Helicobacter pylori* eradication: a multicenter study. *Biomed Res Int* 2015; 2015:865146. doi:10.1155/2015/865146.
119. Nishizawa T., Nishizawa Y., Yahagi N., Kanai T., Takahashi M., Suzuki H. Effect of supplementation with rebamipide for *Helicobacter pylori* eradication therapy: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29(Suppl.4):20-4. doi:10.1111/jgh.12769.
120. Terano A., Arakawa T., Sugiyama T., Suzuki H., Joh T., Yoshikawa T., Higuchi K., Haruma K., Murakami K., Kobayashi K., Rebamipide Clinical Study Group. Rebamipide, a gastro-protective and antiinflammatory drug, promotes gastric ulcer healing following eradication therapy for *Helicobacter pylori* in a Japanese population: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Gastroenterol* 2007;42(8):690-693. doi:10.1007/s00535-007-2076-2.
121. O'Connor J.P., Taneike I., O'Morain C. Improving compliance with *helicobacter pylori* eradication therapy: when and how? *Therap Adv Gastroenterol* 2009;2(5):273-9. doi: 10.1177/1756283X09337342.
122. Graham D.Y., Lew G.M., Malaty H.M., Evans D.G. et al. Factors influencing the eradication of *Helicobacter pylori* with triple therapy. *Gastroenterology* 1992;102(2):493-6.
123. Fischbach L.A., van Zanten S., Dickason J. Meta-analysis: the efficacy, adverse events, and adherence related to first-line anti-*Helicobacter pylori* quadruple therapies. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20:1071-82.
124. Graham D.Y., Lee S.Y. How to Effectively Use Bismuth Quadruple Therapy: The Good, the Bad, and the Ugly *Gastroenterol Clin North Am.* 2015;44(3):537-63. doi: 10.1016/j.gtc.2015.05.003.
125. Song Z.Q., Zhou L.Y. Hybrid, sequential and concomitant therapies for *Helicobacter pylori* eradication: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2016;22(19):4766-75. doi: 10.3748/wjg.v22.i19.4766.
126. Al-Eidan F.A., McElnay J.C., Scott M.G., McConnell J.B. Management of *Helicobacter pylori* eradication - the influence of structured counselling and follow-up. *Br J Clin Pharmacol* 2002;53:163-71.

# Диета с пониженным содержанием ферментируемых олиго-, ди-, моносахаридов и полиолов (FODMAP) в лечении синдрома раздраженного кишечника

И.Л. Халиф, И.А. Тишаева

ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России,  
г. Москва, Российской Федерации

## Diet with decreased content of fermentable oligo-, di- and monosaccharides and polyols (low FODMAP-diet) in treatment of irritable bowel syndrome

I.L. Khalif, I.A.Tishaeva

Federal government-financed institution «Ryzhikh State Scientific Center of Coloproctology»  
Ministry of healthcare of the Russian Federation , Moscow, Russian Federation

**Цель обзора.** Представить данные литературы о диете с пониженным содержанием ферментируемых олиго-, ди-, моносахаридов и полиолов в лечении больных с синдромом раздраженного кишечника (СРК).

**Основные положения.** Освещена роль ферментируемых углеводов в развитии симптомов СРК. Рассмотрены основные принципы диеты FODMAP, ее преимущества и недостатки.

**Заключение.** Короткоцепочечные углеводы вызывают повышенное газообразование в толстой кишке, влияют на ее моторику, оказывают осмотический эффект, что способствует развитию симптомов СРК. Диета с пониженным содержанием ферментируемых олиго-, ди-, моносахаридов и полиолов уменьшает выраженность симптоматики у пациент-

**Aim of review.** To present the literature data on efficacy of the diet with decreased content of fermentable oligo-, di- and monosaccharides and polyols (low FODMAP-diet) for irritable bowel syndrome (IBS) treatment.

**Summary.** The role of fermentable carbohydrates in development of IBS symptoms is discussed, the basic principles of low FODMAP-diet, its advantage and shortcomings are reviewed.

**Conclusion.** Short-chain carbohydrates cause increased colonic gas production, influence large intestinal motility, exert osmotic effect that promotes development of IBS symptoms. Low FODMAP-diet reduces symptom severity and can be applied for IBS treatment.

**Key words:** irritable bowel syndrome, low FODMAP-diet.

**Халиф Игорь Львович** — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела по изучению воспалительных и функциональных заболеваний кишечника ФГБУ «ГНЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих»

**Khalif Igor L.** — MD, PhD, professor, head of department of inflammatory and functional bowel diseases, Federal government-financed institution «Ryzhikh State Scientific Center of Coloproctology» Ministry of healthcare of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

**Тишаева Ирина Алексеевна** — клинический ординатор отделения гастроэнтерологии ФГБУ «ГНЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих». Контактная информация: tishaeva.i@yandex.ru; г. Москва, ул. Салюма Адиля, д. 2

**Tishaeva Irina A.** — resident, gastroenterology department, Federal government-financed institution «Ryzhikh State Scientific Center of Coloproctology» Ministry of healthcare of the Russian Federation. Contact information: tishaeva.i@yandex.ru; Moscow, Salyama Adilya St., 2.

Поступила: 31.03.2017 / Received: 31.03.2017

тов и может быть использована в лечении больных с СРК.

**Ключевые слова:** синдром раздраженного кишечника, диета с пониженным содержанием ферментируемых олиго-, ди-, моносахаридов и полиолов.

**Для цитирования:** И.Л. Халиф, И.А. Тишаева. Диета с пониженным содержанием ферментируемых олиго-, ди-, моносахаридов и полиолов (FODMAP) в лечении синдрома раздраженного кишечника. РОС журн гастроэнт гепатол колопроктол 2017; 27(4):22-7.

DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-4-22-27

**С**индром раздраженного кишечника (СРК) – одно из самых распространенных функциональных расстройств в клинической практике врача-гастроэнтеролога. Распространенность заболевания в общей популяции населения в среднем составляет около 10–15%, причем среди женщин этот показатель выше [1]. Социальная значимость определяется высоким уровнем распространенности заболевания среди трудоспособного населения, снижением качества жизни пациентов, коморбидностью с другими заболеваниями, что в свою очередь увеличивает расходы на диагностику и лечение [2].

Согласно Римским критериям IV пересмотра, СРК характеризуется рецидивирующей болью в животе, возникающей не менее 1 раза в неделю, которая связана с дефекацией, изменением частоты и/или формы стула в течение последних 3 месяцев при общей продолжительности симптоматики не менее 6 месяцев [3, 4].

Этиология и патофизиология СРК остаются не до конца изученными. За последнее десятилетие выявлены факторы, способствующие его развитию. Традиционные патогенетические концепции основаны на нарушении моторики, висцеральной гиперчувствительности, нарушении оси взаимодействия головной мозг – кишечник, психогенном стрессе [5]. Нарушения активации иммунной системы, состояние тонко- и толстокишечного микробиома, проницаемости кишечной стенки также являются немаловажными факторами в патогенезе СРК [6–8]. В настоящее время существует точка зрения, что изменения микробиоты активируют врожденный иммунный ответ слизистой оболочки, увеличивают эпителиальную проницаемость, активируют ноцептивные пути и вызывают нарушения энтеральной нервной регуляции [6]. Определенное место в патогенезе СРК отводится питанию [9, 10].

Согласно результатам опубликованных исследований, около 60–80% пациентов с СРК связывают боль в животе, метеоризм, чувство тяжести, нарушения дефекации с приемом определенных продуктов [11, 12], причем 3/4 симптомов связа-

**For citation:** Khalif I.L., Tishaeva I.A. Diet with decreased content of fermented oligo-, di- and monosaccharides and polyols (low FODMAP-diet) for irritable bowel syndrome treatment. Ross z gastroenterol hepatol koloproktol 2017; 27(4):22-7. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-4-22-27

ны с употреблением пищи с содержанием трудноусваиваемых углеводов [13].

Трудноусваиваемые углеводы (молочные продукты, бобовые, лук, яблоки, пшеница и др.), а также жирная пища, кофе, алкоголь, острые продукты рассматриваются как провоцирующие и усугубляющие факторы в развитии симптомов СРК [12, 14].

Большинство пациентов не обращаются за консультацией к специалистам, самостоятельно ищут информацию о влиянии диеты на симптоматику заболевания [14], ограничивают или исключают определенные продукты [11]. Тем самым возрастает риск несбалансированности пищевого рациона, что отмечается у 12% пациентов [16].

По данным интернет-опроса, среди 1242 пациентов с СРК более половины придерживались питания небольшими порциями, избегая молочных, жирных продуктов, употребляли продукты с высоким содержанием клетчатки, и на фоне диеты отмечали уменьшение выраженности симптомов [15]. Действительно, ряд факторов (пищевая аллергия, непереносимость определенных продуктов, чрезмерный физиологический ответ на прием пищи, взаимодействие с микробиотой) обуславливает развитие симптомов СРК. Роль пищевой аллергии невелика, однако, имеются данные, что легкоусваиваемые углеводы являются триггерными факторами развития симптомов СРК [5, 11].

Интерес к диетическим подходам в терапии СРК продолжает расти как среди клиницистов, так и среди пациентов. Последние исследования в области диетологии и функциональных заболеваний кишечника сфокусированы на ограничении углеводов [11, 25, 26, 40–47].

В зависимости от степени полимеризации (число мономерных звеньев в молекуле полимера или олигомера, обычно обозначается индексом «*n*») углеводы в диетологии подразделяются на сахара, олигосахариды и полисахариды [17]. К полисахаридам относятся крахмал и волокна (клетчатка). Волокна бывают растворимые (способствуют снижению уровня холестерина и кон-

тролируют уровень глюкозы в крови) и нерастворимые (формируют объем стула и способствуют его регулярности) [18]. Отдельно выделяются углеводы, способные к процессам брожения, которые получили название ферментируемых. Плохо абсорбируемые короткоцепочечные углеводы встречаются во многих пищевых продуктах, в том числе содержащих лактозу, фруктозу, галакто-олигосахариды и полиолы (сorbitол, маннитол, кситол, мальтитол).

В процессе ферментации углеводов в толстой кишке образуются короткоцепочечные жирные кислоты (включая ацетат, пропионат и бутират), водород и углекислый газ.

Ферментируемые углеводы (олиго-, ди-, моносахариды и полиолы, FODMAP — Fermentable Oligo-, Di- and Monosaccharides and Polyols) оказывают осмотический эффект на кишечную стенку — задерживают воду в кишечнике, вызывая у многих пациентов диарею.

Осмотические эффекты ферментируемых углеводов изучались на примере пациентов с илеостомой. Диета с повышенным содержанием сукрозы (сахарозы) [19], полиолов [20] и всех ферментируемых углеводов [21] приводила к двукратному увеличению кишечного содержимого за счет воды. С помощью магнитно-резонансной томографии определялся объем воды в тонкой кишке после приема ферментируемых углеводов. Прием 17,5 г раствора маннитола, по сравнению с эквимолярным раствором глюкозы, вызывал через 40 мин 10-кратное увеличение объема воды в тонкой кишке у здоровых людей [22].

Подобные результаты были получены после приема 40 г фруктозы и одновременного приема 40 г глюкозы [27]. Причем эффекты маннитола и фруктозы на объем воды в тонкой кишке не зависели от степени абсорбции углеводов. Примечательно, что объем воды не увеличивался после приема 40 г инулина (фруктаны) [22, 27]. Увеличение объема воды в тонкой кишке может усиливать абдоминальные боли, и при отсутствии адекватной абсорбции воды в толстой кишке может вызывать диарею.

Когда олиго-, ди-, моносахариды и полиолы достигают толстой кишки, они ферментируются кишечными бактериями до короткоцепочечных жирных кислот. Этот процесс сопровождается избыточным газообразованием, провоцируя меторизм, вздутие, дискомфорт и боль в животе. [11, 23]

При расщеплении короткоцепочечных углеводов возрастает образование водорода и метана, что вызывает растяжение кишечной стенки и провоцирует боль у людей с висцеральной гиперчувствительностью [24]. Повышенное образование газов, особенно водорода, ассоциировано с развитием симптоматики СРК [25]. Для оценки газообразования в толстой кишке используются дыхательные тесты, основанные на определении водорода и метана в выдыхаемом воздухе. В нескольких исследованиях подтверждалось увеличение образования газа через 0–5 ч после приема разных доз ферментируемых углеводов у пациентов с СРК и у здоровых людей [26]. Контролируемое перекрестное исследование показало, что одновременный прием всевозможных короткоцепочечных ферментируемых углеводов, по сравнению со стандартной диетой, повышает содержание водорода в выдыхаемом воздухе у пациентов с СРК и здоровых пациентов [25]. Более того, различные углеводы вызывают разный ответ. Объем и степень газообразования связаны с молекулярным строением углеводов и степенью их полимеризации. Рандомизированное плацебоконтролируемое исследование показало, что продукция водорода через 5 ч намного выше после приема 40 г раствора фруктанов, чем после приема 40 г раствора фруктозы [27]. Образование водорода наступает позже и остается повышенным в течение длительного времени после приема фруктанов, в то время как при приеме фруктозы — наступает раньше и быстрее нормализуется [27].

Ферментируемые олиго-, ди-, моносахариды и многоатомные спирты вызывают ухудшение самочувствия у пациентов с СРК и редко провоцируют симптомы у здоровых людей [28].

Развитие симптомов СРК, вероятно, обусловлено следующим.

**Висцеральной гиперчувствительностью к газообразованию.** При СРК может увеличиваться сам процесс газообразования, и может возрастать висцеральная гиперчувствительность к газообразованию. Крупное исследование показало связь газообразования и висцеральной гиперчувствительности. Газообразование после приема лактозы было ассоциировано с развитием гастроэнтерологических симптомов у 277 больных с СРК и у 64 здоровых пациентов, и симптоматика была ассоциирована с висцеральной гиперчувствительностью [29].

**Избыточным бактериальным ростом в тонкой кишке.** При синдроме избыточного бактериального роста в тонкой кишке обнаруживают микроорганизмы, количественно и качественно сходные с толстокишечной микрофлорой. Когда олиго-, ди-, моносахариды и полиолы ферментируются бактериями в тонкой кишке, внутренний диаметр просвета которой меньше чем у толстой кишки, образуемый газ вызывает растяжение этого отдела желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), вызывая ощущение дискомфорта, боль, тяжесть и вздутие живота.

**Влиянием на моторику.** Ферментируемые углеводы также влияют на моторику, что подтверждается исследованиями. С помощью сцинтиграфии было выявлено, что прием фруктозы и сorbitола увеличивает время ороцекального транзита более

З ч у здоровых людей [30]. Повышенное газообразование также может замедлять пассаж кишечного содержимого и вызывать запор.

Таким образом, короткоцепочечные ферментируемые углеводы увеличивают объем воды в тонкой кишке, влияют на моторику и повышают газообразование в толстой кишке. Отсюда следует, что ограничение потребления ферментируемых углеводов должно быть эффективным методом лечения больных с СРК. В результате уменьшения растяжения кишечной стенки за счет снижения газообразования и осмотической нагрузки ослабевает чувствительное афферентное влияние энтеральной нервной системы.

В 2000-х годах группа ученых Университета Монаш в Мельбурне (Австралия) под руководством гастроэнтеролога Питера Гибсона и диетолога Сью Шеперд разработала диету с пониженным содержанием ферментируемых олиго-, ди- и моносахаридов и многоатомных спиртов (полиолов) (low FODMAP diet) [31].

**Олигосахариды** (фруктаны и галактаны) При отсутствии определенных ферментов олигосахариды не усваиваются в тонкой кишке и ферментируются кишечными бактериями. Содержатся в овощах (артишок, лук, чеснок, бобовые), фруктах (нектарины, дыня), злаковых (ячмень, пшеница), орехах (кешью, фисташки), а также в цикории и пищевой добавке – инулине.

Фруктаны, полимер молекулы фруктозы, делятся на инулин (n 2–60), олигофруктозу (n 2–8), и фруктоолигосахариды (n <10) [32]. В связи с отсутствием в ЖКТ человека фермента, способного расщеплять  $\beta(1\rightarrow 2)$ -фруктозил-фруктозные связи, фруктаны почти не всасываются в тонкой кишке. Следует подчеркнуть, фруктаны оказывают пребиотический эффект: являются неперевариваемыми, ферментируемыми соединениями, селективно стимулирующими рост и/или активацию определенных видов кишечной микробиоты, оказывают положительное влияние на здоровье человека [33].

Галактаны (галакто-олигосахариды) состоят из мономеров галактозы (n<10). У человека отсутствует фермент  $\alpha$ -галактозидаза, что приводит к ферментации галактанов в толстой кишке и пребиотическим эффектам [34]. Благоприятные пребиотические эффекты ферментируемых углеводов (в частности, фруктанов и галактанов) включают увеличение объема каловых масс, повышение всасывания кальция, модулирование иммунной функции, стимуляцию определенных видов кишечной микрофлоры, таких как бифидобактерии [34].

**Дисахариды.** Среди дисахаридов особый интерес представляет лактоза, состоящая из остатков глюкозы и галактозы. Под воздействием фермента лактазы происходит гидролиз в тонкой кишке. Однако более чем у 70% населения отмечается гиполактазия, что ведет к нарушению всасы-

вания лактозы [35]. Распространенность мальабсорбции лактозы у пациентов с СРК составляет 18–82%, однако этот показатель не выше, чем в популяции в целом. [36, 37]

**Моносахариды** (фруктоза) – шестиуглеродный моносахарид, который неполностью переваривается в пищеварительном тракте из-за отсутствия специфического фермента. Всасывание происходит с помощью облегченной диффузии. Наиболее изучены белки-переносчики фруктозы GLUT-5 и GLUT-2 в апикальном отделе энтероцитов [38], которые в дальнейшем участвуют в ко-транспорте глюкоза-фруктоза.

**Полиолы** (многоатомные спирты) – сорбит, маннитол, ксилит, изомальтит. Почти не всасываются в тонкой кишке. Абсорбция происходит пассивно. В пищевой промышленности используются как искусственные добавки в качестве подсластителей. Также сорбит содержится в яблоках, абрикосах, черной смородине, персиках, грушиах, сливах. Маннитол в свою очередь содержится в грибах, цветной капусте, горохе, дыне.

**Полисахариды.** Многие длинноцепочечные полисахариды (целлюлоза, пектин, гемицеллюлоза) не перевариваются и ферментируются кишечной микробиотой. Эти углеводы, важный источник пищевых волокон, имея более высокую степень полимеризации, ферментируется медленнее, что приводит к меньшей газопродукции по сравнению с короткоцепочечными углеводами [39].

В связи с этим, длинноцепочечные полисахариды не ограничиваются при диете с пониженным содержанием ферментируемых олиго-, ди-, моносахаридов и полиолов.

Авторы диеты рекомендуют исключать из своего привычного рациона продукты питания с высоким содержанием ферментируемых олиго-, ди-, моносахаридов и полиолов на 6–8 нед. Клинический ответ на диетотерапию может наступить, по мнению ряда авторов, через 2–8 нед, уменьшение симптомов более выражено к 6-й неделе и позднее [40, 41].

Также возможен незамедлительный ответ на терапию, который наступает в течение двух дней [42]. У пациентов, у которых симптоматика связана только с осмотическими эффектами и изменениями моторики, можно ожидать быстрый ответ к диете с пониженным содержанием ферментируемых олиго-, ди-, моносахаридов и полиолов (в течение 24–48 ч). Не рекомендуется долгое время придерживаться строгой диеты с пониженным содержанием ферментируемых олиго-, ди-, моносахаридов и полиолов. Повторное введение продуктов с содержанием ферментируемых олиго-, ди-, моносахаридов и полиолов основано на индивидуальной переносимости [43].

В нескольких исследованиях изучались преимущества диеты с пониженным содержанием ферментируемых олиго-, ди-, моносахаридов и поли-

олов. По данным контролируемого перекрестного исследования, включающем 30 пациентов с СРК, на фоне диеты отмечалась меньшая выраженность гастроэнтерологических симптомов по сравнению со стандартной Австралийской диетой [44]. По данным ретроспективных и проспективных исследований, у пациентов с предполагаемой и подтвержденной непереносимостью фруктозы и лактозы на фоне диеты с пониженным содержанием ферментируемых олиго-, ди-, моносахаридов и полиолов уменьшалась выраженность симптомов СРК [45, 46].

На фоне диеты FODMAP отмечалось улучшение самочувствия у большинства пациентов с СРК по сравнению со стандартными диетическими рекомендациями (86 и 49%, соответственно) [47]. В рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании, включающем 25 пациентов с СРК и нарушенным всасыванием фруктозы, отмечалась дозозависимая индукция гастроэнтерологических симптомов у большинства пациентов, придерживающихся диеты FODMAP на фоне приема растворов фруктозы (70%), фруктанов (77%), одновременного приема фруктозы и фруктанов (79%), по сравнению с приемом раствора глюкозы (14%) [42]. Данное исследование подтверждает дозозависимый и накопительный эффект ферментируемых олиго-, ди-, моносахаридов и полиолов на индукцию гастроэнтерологических симптомов у пациентов с СРК.

Несмотря на рост данных об эффективности этой диеты, ее практическое применение вызывает определенные трудности. Клиницистам необходимо привлекать для консультации квалифицированных врачей-диетологов, при возможности,

включать их в штат отделения [28, 48]. Это необходимо для успешного внедрения диеты, так как у пациентов при чтении рекомендаций по диете может сложиться впечатление, что ее соблюдение невозможно. Менее часа потребуется квалифицированному диетологу, чтобы разъяснить пациенту принципы диеты и составить меню. Также специалист может помочь находящимся на строгой диете больным, у которых отмечается положительный клинический ответ, пересмотреть список разрешенных и запрещенных продуктов.

При проведении исследований также возникают сложности. Рандомизированные, двойные слепые плацебоконтролируемые исследования являются «золотым стандартом» [49], однако, в диетологии их применение почти невозможно.

## Заключение

Синдром раздраженного кишечника – функциональное заболевание, имеющее мультифакторную этиологию. Многие продукты питания, в том числе в состав которых входят короткоцепочечные углеводы, являются провоцирующими факторами в развитии гастроэнтерологических симптомов. Ферментируемые олиго-, ди-, моносахариды и полиолы оказывают осмотический эффект и повышенное газообразование, особенно у пациентов с висцеральной гиперчувствительностью. Диета с пониженным содержанием ферментируемых углеводов (FODMAP) способствует уменьшению выраженности симптомов у пациентов с СРК, что подтверждается результатами многочисленных исследований.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict interest.** The authors declare no conflict of interest.

## Список литературы/References

1. Lovell R.M.. & Ford A.C. Clin Gastroenterol Hepatol 2012;10: 712-21.
2. Doshi J.A., Cai Q., Buono J.L. et al. Economic burden of irritable bowel syndrome with constipation: a retrospective analysis of health care costs in a commercially insured population. J Manag Care Spec Pharm 2014;20(4):382-90.
3. Drossman D.A., Hasler W.L. Rome IV-Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. Gastroenterology 2016; 150:1257-61.
4. Ивашин В.Т., Шельгин Ю.А., Баранская Е.К. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению больных с синдромом раздраженного кишечника. Рес журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2014; 24(2):92-101 [Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Baranskaya Ye.K. et al. Diagnosis and treatment of irritable bowel syndrome: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association and Russian association of coloproctology. Ross z gastroenterol hepatol koloproktol 2014; 24(2):92-101].
5. Chey W.D., Kurlander J., Eswaran S. Irritable bowel syndrome: a clinical review. JAMA 2015; 313(9): 949-958.
6. Simren M., Barbara G., Flint H.J. et al. Intestinal microbiota in functional bowel disorders: a Rome foundation report. Gut 2013;62(1):159-76.
7. DuPont A.W., DuPont H.L. The intestinal microbiota and chronic disorders of the gut. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2011;8(9):523-31.
8. DuPont H.L. Review article: evidence for the role of gut microbiota in irritable bowel syndrome and its potential influence on therapeutic targets. Aliment Pharmacol Ther 2014;39(10):1033-42.
9. Шептулин А.А., Визе-Хрипунова М.А. Римские критерии синдрома раздраженного кишечника IV пересмотра: есть ли принципиальные изменения? Рес журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2016;26(5):99-103 [Sheptulin A.A., Vize-Khripunova M.A. Rome IV criteria of irritable bowel syndrome: are there basic changes? Ross z gastroenterol hepatol koloproktol 2016; 26(5):99-103].
10. Шульпекова Ю.О., Седова А.В. Значение факторов питания при синдроме раздраженного кишечника. Рес журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2016; 25(5):94-

- 100 [Yu.O. Shulpeкова, A.V. Sedova. The role of nutritional factors at irritable bowel syndrome. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2016; 25(5):94-100].
11. Hayes P.A., Fraher M.N., Quigley E.M.M. Irritable bowel syndrome: the role of food in pathogenesis and management. Gastroenterol Hepatol (N Y). 2014;10(3): 164-74.
  12. Simren M., Mansson A., Langkilde A.M. et al. Food related gastrointestinal symptoms in the irritable bowel syndrome. Digestion. 2001; 63(2):108-15.
  13. Heizer W.D., Southern S., McGovern S. The role of diet in symptoms of irritable bowel syndrome in adults: a narrative review. J Am Diet Assoc 2009;109:1204-14.
  14. Bohn L., Storsrus S., Tornblom H., Bengtsson U., Simren M. Self-reported food-related gastrointestinal symptoms in IBS are common and associated with more severe symptoms and reduced quality of life. Am J Gastroenterol. 2013;108(5):634-41.
  15. Halpert A., Dalton C.B., Palsson O. et al. What patients know about irritable bowel syndrome (IBS) and what they would like to know. National Survey on Patients Educational Needs in IBS and development and validation of the Patient Educational Needs Questionnaire (PEQ). Am J Gastroenterol 2007;102(9):1972-82.
  16. Monsbakken K.W., Vandvik P.O., Farup P.G. Perceived food intolerance in subjects with irritable bowel syndrome -etiology, prevalence and consequences. Eur J Clin Nutr 2006;60:667-72.
  17. Cummings J.H. & Stephen A.M. Carbohydrate terminology and classification. Eur.J.Clin.Nutr.(Suppl.1)2007; 61: S5-S18
  18. Маевская М.В., Маевский Р.М. Еда как образ жизни. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2016; 26(5):104-15 [Mayevskaya M.V., Mayevsky R.M. Food as lifestyle. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2016; 26(5):104-15].
  19. Berghouse L. et al. Comparison between the bacterial and oligosaccharide content of ileostomy effluent in subjects taking diets rich in refined or unrefined carbohydrate. Gut 1984;25:1071-7.
  20. Lanckilde A.M., Anderson H., Schweizer T.F. & Wursch P. Digestion and absorption of sorbitol, maltitol and isomalt from the small bowel. A study in ileostomy subjects. Eur J Clin Nutr 1994;48:768-75.
  21. Barrett, J.S. et al. Dietary poorly absorbed, short-chain carbohydrates increase delivery of water and fermentable substrates to the proximal colon. Aliment Pharmacol Ther 2010;31:874-882
  22. Marciani L. et al. Postprandial changes in small bowel water content in healthy subjects and patients with irritable bowel syndrome. Gastroenterology 2010;138:469-77.
  23. Thomas A. Quigley EMM. Diet and irritable bowel syndrome. Curr Opin Gastroenterol 2015;31(2):166-71.
  24. Heidi M., Staudacher Peter., M. Irving., Miranda C.E. Lomer and Kevin Whelan. Mechanisms and efficacy of dietary FODMAP restriction in IBS. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2014; 11(4):256-66.
  25. King T.S., Elia M., Hunter J.O. Abnormal colonic fermentation in irritable bowel syndrome. Lancet 1998;352:1187-9.
  26. Ong D.K. et al. Manipulation of dietary short chain carbohydrates alters the pattern of gas production and genesis of symptoms in irritable bowel syndrome. J Gastroenterol. Hepatol 2010;25:1366-73.
  27. Murray K. et al., Different effects of FODMAPs (fermentable oligo-, di-, mono-saccharides and polyols) on small and large intestinal contents in healthy subjects shown by MRI. Am J Gastroenterol 2014;109:110-9.
  28. Chey W.D., Kurlander J., Eswaran S. Irritable bowel syndrome: a clinical review. JAMA 2015; 313(9): 949-58.
  29. Zhu Y. et al. Bloating and distension in irritable bowel syndrome: The role of gas production and visceral sensation after lactose ingestion in a population with lactase deficiency. Am J Gastroenterol 2013;108:1516-25.
  30. Madsen J.L., Linnet, J. & Rumessen J.J. Effect of nonabsorbed amounts of a fructose-sorbitol mixture on small intestinal transit in healthy volunteers. Dig Dis Sci 2006;51:147-53.
  31. Low FODMAP diet for Irritable Bowel Syndrome, <http://www.med.monash.edu/cecs/gastro/fodmap/>
  32. Roberfroid M. B Inulin-type fructans: functional food ingredients. J Nutr 2007;137(Suppl.1):2493S-2502S.
  33. Roberfroid M. et al. Prebiotic effects: metabolic and health benefits Br.J. Nutr. 2010;104 (Suppl.2): S1-S63.
  34. Macfarlane G.T., Steed H. & Macfarlane S. Bacterial metabolism and health-related effects of galactooligosaccharides and other prebiotics. J Appl Microbiol 2008;104:305-44.
  35. Lumer M.C., Parkes G.C. & Sanderson J.D. Review article: lactose intolerance in clinical practice: myths and realities. Aliment Pharmacol Ther 2008;27:93-103.
  36. Yang J. et al. Prevalence and presentation of lactose intolerance and effects on dairy product intake in healthy subjects and patients with irritable bowel syndrome. Clin Gastroenterol Hepatol 2013;11:262-68.
  37. Barrett J.S., Irving P.M., Shepherd S.J., Muir J.G. & Gibson P.R. Comparison of the prevalence of fructose and lactose malabsorption across chronic intestinal disorders. Aliment Pharmacol Ther 2009;30:165-74.
  38. Jones H.F., Butler R.N. & Brooks D.A. Intestinal fructose transport and malabsorption in humans. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2011;300: G202-6.
  39. Hernot D.C. et al. In vitro fermentation profiles, gas production rates, and microbiota modulation as effected by certain fructans, galactooligosaccharides and polydextrose. J Agric Food Chem 2009;57:1354-61.
  40. Pedersen N., Andersen N.N., Vegh Z. et al. Ehaealth: Low FODMAP diet vs Lactobacillus rhamnosus GG in irritable bowel syndrome. World J Gastroenterol 2014;20:16215-26.
  41. Barrett J.S., Gibson P.R. Fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols (FODMAPs) and nonallergic food intolerance: FODMAPs or food chemicals? Therap Adv Gastroenterol 2012;5:261.
  42. Shepherd S.J., Parker F.C., Muir J.G., Gibson P.R. Dietary triggers of abdominal symptoms in patient with irritable bowel syndrome: randomized placebocontrolled evidence. Clin Gastroenterol Hepatol. 2008;6(7):765-71.
  43. Tuck C.J., Muir J.G., Barrette J.S., Gibson P.R. Fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols: role in irritable bowel syndrome. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2014;8(7):819-34.
  44. Halmos E.P., Power V.A., Shepherd S.J., Gibson P.R., Muir J.G. A diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome. Gastroenterology 2014;146(1):67-75.e5.
  45. Shepherd S.J., Gibson P.R. Fructose malabsorption and symptoms of irritable bowel syndrome: guidelines for the dietary management. J Am Diet Assoc 2006;106:1631-9.
  46. de Roest R.H., Dobbs B.R., Chapman B.A. et al. The low FODMAP diet improves gastrointestinal symptoms in patient with irritable bowel syndrome: a prospective study. Int J Clin Pract 2013;67:895-903.
  47. Staudacher H.M., Whelan K., Irving P.M., Lomer M.C. Comparison of symptom response following advice for a diet low in fermentable carbohydrates (FODMAPs) versus standard dietary advice in patient with irritable bowel syndrome. J Hum Nutr Diet 2011;24(5):487-95.
  48. Rao S.S.C., Yu S., Fedewa A. Systematic review: dietary fibre and FODMAP-restricted diet in the management of constipation and irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther 2015;41(12):1256-70.
  49. Mishra S. Randomised double blind placebo control studies, the «Gold Standard» in intervention based studies. Indian J Sex Trans Dis 2012;33(2):131-4.

# Изменение регенераторной активности эпителиоцитов слизистой оболочки желудка при острой тонкокишечной непроходимости

В.Е. Милюков, К.К. Нгуен

Кафедра анатомии человека ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России, г. Москва, Российской Федерации

## Regenerative activity of stomach epithelial cells at small-intestinal obstruction

V.Ye. Milyukov, K.K. Nguyen

Chair of human anatomy, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

**Цель исследования.** Проанализировать изменения уровня обменных процессов в клетках эпителия и желез слизистой оболочки в различных отделах желудка в динамике развития механической острой тонкокишечной непроходимости (ОТКН).

**Материал и методы.** Экспериментальная часть проведена на 33 взрослых беспородных собаках обоего пола с массой тела 17–20 кг в соответствии с руководящими документами, такими как «Руководство по уходу и использованию лабораторных животных» Национального института здравоохранения (National Institute of Health — NIH, Бетесда, США) и «Правила проведения работ с экспериментальными животными», одобрена комитетом по этике при Федеральном государственном казенном учреждении «Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации. Для изучения обменных процессов в клетках эпителия

**Aim of investigation.** To analyze dynamics of metabolic changes in cells of epithelium and mucosal glands of different stomach regions at mechanical acute small-intestinal obstruction (ASIO).

**Material and methods.** The experimental part was carried out at 33 mature outbred dogs of both genders with body weight of 17–20 kg in compliance to the «Guide for the Care and Use of Laboratory Animals» (National Institute of Health — NIH, Bethesda, USA) and «Rules studies with experimental animals», approved by ethical committee of Burdenko Main Military Clinical Hospital of Ministry of Defense of the Russian Federation. Metabolic processes in cells of epithelium and stomach mucosal glands were studied by Einarson method of total nucleic acids detection. Test results were estimated by quantitative microspectrophotometry and computer software allowing to define the number of the area units of the study object occupied by cytochemical reaction products.

**Милюков Владимир Ефимович** — доктор медицинских наук, профессор кафедры анатомии человека ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: Milyukov@mail.ru; 103904, г. Москва, ул. Моховая, д. 11, стр. 10. Кафедра анатомии человека ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

**Milyukov Vladimir Ye.** — MD, PhD, professor, Chair of human anatomy, Sechenov University. Contact information: Milyukov@mail.ru; 103904, Moscow, Mokhovaya St., 11, bld. 10

**Нгуен Као Куонг** — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры анатомии человека ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова».

**Nguyen Cao Cuong** — MD, assistant professor, chief human anatomy, Sechenov University.

Поступила: 22.05.2017 / Received: 22.05.2017

и желез слизистой оболочки желудка был использован метод выявления суммарных нуклеопротеидов по Эйнарсону. Результаты реакций оценивали количественно с помощью количественной цитоспектрофотометрии и компьютерных программ, позволяющих определить количество единиц площади объекта исследования, занятых продуктами цитохимической реакции.

**Результаты.** В динамике развития обтурационной и странгуляционной ОТКН выявлено снижение уровня обменных процессов, приводящее к уменьшению пролиферативной активности слизистой оболочки и угнетению ее регенераторных способностей. При этом наиболее значимо угнетаются обменные процессы в эпителиоцитах покровного слоя и клетках шеечной части и дна желез, являющихся камбиональной, ростковой зоной, при сохранении обменных процессов в главных клетках желез слизистой оболочки, являющихся зимогенными клетками (выделяющими пепсиноген), т.е. образующими фактор агрессии.

Наиболее выраженные морфофункциональные изменения слизистой оболочки желудка, прогрессирующие в процессе развития заболевания, наблюдаются как при острой странгуляционной, так и при острой обтурационной тонкокишечной непроходимости в его антральном отделе, что объясняет наиболее частую локализацию острого язвенного поражения в этой области.

**Выводы.** Снижение уровня обменных процессов в эпителиоцитах покровного слоя и клетках шеечной части и дна желез при сохранении обменных процессов в главных клетках желез слизистой оболочки желудка вызывает уменьшение пролиферативной активности слизистой оболочки и является основой угнетения ее регенераторных способностей и снижения защитных функций.

**Ключевые слова:** острая кишечная непроходимость, тонкая кишка, желудок, острые язвы.

**Для цитирования:** Милюков В.Е., Нгуен К.К. Изменение регенераторной активности эпителиоцитов слизистой оболочки желудка при острой тонкокишечной непроходимости. РОС журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2017; 27(4):28-35.

DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-4-28-35

## Введение

Одним из наиболее частых и при этом наименее исследованных послеоперационных интраабдоминальных осложнений в современной хирургии является развитие спаечного процесса в брюшной полости [1–5]. Проявлением спаечной болезни могут быть как болевой синдром и диспепсические расстройства разной степени выраженности, ухудшающие качество жизни пациентов, так и *острая тонкокишечная непроходимость* (ОТКН) [6–8] — острое хирургическое заболевание, угрожающее жизни пациентов [9–14].

**Results.** Obturation and strangulation ASIO dynamics result in decrease of metabolic processes leading to reduction of mucosal proliferative activity and suppression of regenerative capacity. At the same time metabolism of epitheliocytes of coating layer and cervical part cells and cells of cambial fundic part of glands is suppressed most significantly, at preservation of metabolic processes of zymogenic main cells of mucosal glands (pepsinogen-producing cells), i.e. generating aggressive factor.

Both at acute strangulation and acute obturation small-intestinal obstruction the most pronounced morphofunctional changes of the stomach mucosa within disease development were observed in the antral region that explains the most frequent localization of acute ulcers in this area.

**Conclusions.** Suppression of metabolic processes of epithelial cells of coating layer and cells of cervical and fundic parts of the glands at preservation of main cells metabolism causes reduction of mucosal preoperative activity and may cause suppression of regenerative capacity and decrease of protective function.

**Key words:** acute ileus, small intestine, stomach, acute ulcers.

**For citation:** Milyukov V.Ye., Nguyen K.K. Regenerative activity of stomach epithelial cells at small-intestinal obstruction. Ross z gastroenterol hepatol koloproktol 2017; 27(4):28-35.  
DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-4-28-35

У пациентов с ОТКН в динамике развития заболевания и в послеоперационном периоде, после ее устранения, весьма часто (до 50% наблюдений) выявляют острые изъязвления *слизистой оболочки* (СО) в *гастродуоденальной зоне* (ГДЗ) желудочно-кишечного тракта [15]. Особенно часто острое изъязвление СО желудка и двенадцатиперстной кишки наблюдается у больных старших возрастных групп с сопутствующей патологией [16]. В 1–5% больных острые изъязвления СО в ГДЗ сопровождаются перфорацией стенки желудка или двенадцатиперстной кишки, у 20–25% больных — гастродуоденальными кро-

вотечениями [17], при возникновении которых летальность составляет 35–80% [18–20].

В последние годы вышло большое число работ, посвященных профилактике и лечению острых язв СО в ГДЗ, но данные литературы противоречивы, а по некоторым вопросам исследования отсутствуют [16, 18, 20–25].

Из изложенного выше следует, что одними из важных проблем современной медицины, далекими от окончательного решения, являются профилактика образования и патогенетически основанное лечение острых язв СО в ГДЗ при ОТКН. Для решения этих задач необходимо четкое понимание патогенеза и стадийности развития этого осложнения основного заболевания [20, 23, 26–28].

В основе формирования острых язв лежит нарушение равновесия между местными факторами агрессии и факторами защиты СО желудка [17, 29–31].

Защитный барьер СО желудка представляет собой динамическую структурно-функциональную систему, в которой выделяют три уровня защиты:

- преэпителиальная защита, представленная слоем слизистого геля в комбинации с бикарбонатами, секрецируемыми поверхностным эпителием;
- эпителиальная защита, обусловленная гидрофобными свойствами апикальных участков мембран эпителиоцитов, содержанием ингибиторов свободных радикалов, а также регенераторной способностью эпителия;
- субэпителиальная защита, к которой относят адекватный кровоток по сосудам гемомикроциркуляторного русла в стенках желудка и тканевое кислотно-основное равновесие.

Следовательно, оптимальная деятельность защитного барьера СО желудка определяется состоянием микроциркуляции, уровнем активности многих метаболических систем клеток покровно-эпителиального пласта и способностью полипотентных клеток СО удерживать равновесие между пулом отторгающихся и пулом дифференцирующихся клеток покровно-ямочного эпителия.

Таким образом, важным условием нормального функционирования всего комплекса защитных механизмов СО желудка является эффективная микроциркуляция. Протективное действие желудочного кровотока связывают с достаточной оксигенацией СО и высоким уровнем энергетического обмена в ней, а также с нейтрализацией и выведением ионов водорода. При увеличении интенсивности кровотока повышается метаболическая активность клеток покровно-эпителиального пласта и их способность противостоять дестабилизации защитного барьера [29].

Вместе с тем ряд экспериментаторов считают, что микроциркуляторное русло желудка находится под сложным регулирующим влиянием нервной системы, гормонов и многочисленных биоло-

гически активных веществ, что тканевый обмен нарушается в ранней стадии шока, еще до наступления циркуляторных расстройств. При длительном действии чрезвычайного раздражителя, которым и является ОТКН, под влиянием возбуждения симпатической нервной системы вслед за быстрым выбросом катехоламинов происходит резкое уменьшение содержания норадреналина в тканях, что оказывает негативное влияние на метаболизм и неизбежно приводит к нарушению пластических процессов, поддерживающих постоянство структуры и функции СО желудка.

Целостность и непрерывная обновляемость клеток покровно-эпителиального пласта являются важными условиями поддержания резистентности СО желудка. Именно клетки поверхностного эпителия образуют физический барьер для обратной диффузии ионов водорода, секретируют слизь и бикарбонаты на поверхность СО, обеспечивают регенерацию эпителия. Апикальные мембранные клеток покровного эпителия желудка в норме малопроницаемы для ионов, что обусловлено ориентацией трансэпителиального электрического потенциала: поверхность СО всегда заряжена отрицательно относительно серозной оболочки. При повреждении защитного барьера различными мембраноактивными агентами (салцилаты, желчные кислоты, лизолецитин, этанол и др.) снижается разность потенциалов и возрастает обратная диффузия ионов водорода.

Однако сведения литературы о морфофункциональных изменениях в стенках желудка при ОТКН противоречивы, не уточняются их роль и место в формировании общей клинической картины и исходе заболевания, недостаточно исследованы морфологические изменения в стенках желудка в динамике развития различных видов ОТКН [24, 25, 27, 28, 32, 33].

Изучить морфофункциональные изменения в стенках желудка при ОТКН на клиническом материале, выполняя биопсию в динамике развития заболевания, не представляется возможным. Необходимость экспериментального анализа характера и масштаба морфофункциональных изменений в стенках желудка с учетом глубины процесса в разные временные периоды развития ОТКН обусловлена запросами клиники и, несомненно, актуальна, поэтому такой анализ и является целью проведенного нами исследования.

## Материал и методы исследования

Объектом исследования служили собаки. Выбор их в качестве экспериментальных животных обусловлен тем, что строение и функции пищеварительного тракта, основные источники кровообращения и пути оттока крови, строение артериального и венозного русла, а следовательно, и гемомикроциркуляторного русла органов

желудочно-кишечного тракта у собаки и человека схожи. Достаточно высокое положение в филогенетическом ряду собаки и человека обуславливает однотипность реакций.

Исследование выполнено на 33 взрослых беспородных собаках обоего пола с массой тела 17–20 кг. Экспериментальная часть проведена в соответствии с руководящими документами, такими как «Руководство по уходу за лабораторными животными и их использованию» Национального института здравоохранения (National Institute of Health – NIH, Бетесда, США) и «Правила проведения работ с экспериментальными животными». Она одобрена комитетом по этике при Федеральном государственном казенном учреждении «Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации.

На 2 интактных собаках, служивших первым контролем, изучена морфология стенки тонкой кишки и желудка в норме. У животных (12) второй группы проведено моделирование странгуляционной тонкокишечной непроходимости на срок наблюдения 3, 6, 12 и 24 ч. У 12 животных третьей группы выполнено моделирование низкой обтурационной тонкокишечной непроходимости на срок наблюдения 1, 2, 3 и 6 сут. Четвертую, контрольную, группу составили 7 животных, у которых изучена морфология стенки тонкой кишки и желудка после лапаротомии без вмешательства на сосудах и органах брюшной полости через 3, 6, 12 и 24 ч, а также через 2, 3 и 6 сут.

В условиях нормы и после моделирования разных видов ОТКН применяли одни и те же методы исследования морфологии стенок желудка. При моделировании различных видов ОТКН и в контрольной группе сразу же после выведения животного из эксперимента циркулярно иссекали участок стенки из антрального отдела, тела и дна желудка размером 1,0×1,0 см. Кусочки фиксировали в смеси Карнума и после соответствующей проводки заливали в парафин. Из материала, залитого в парафин, готовили срезы тол-

щиной 7–10 мкм. Для изучения обменных процессов в клетках эпителия и желез СО желудка был использован метод выявления *суммарных нуклеопротеидов* (СНП) кислот по Эйнарсону. К нуклеопротеидам относятся устойчивые комплексы нуклеиновых кислот с белками, длительное время существующие в клетке в составе органелл или структурных элементов клетки, т.е. комплексы, характеризующие уровень энергетической достаточности (рибосомы), резистентности и обменных процессов. Результаты реакций оценивали количественно с помощью количественной цитоспектрофотометрии и компьютерных программ, позволяющих определить количество единиц площади объекта исследования, занятых продуктами цитохимической реакции.

Последняя группа методов — статистический анализ полученных данных.

## Результаты исследования и их обсуждение

В динамике развития заболевания при странгуляционной ОТКН снижение интенсивности регионарной гемодинамики вызывает гипоксию и энергетическую недостаточность в эпителиоцитах СО, ядрах главных клеток и клеток шеечной части и дна желез всех отделов желудка, проявляющиеся в уменьшении содержания СНП и находящиеся в линейной зависимости от сроков эксперимента, т.е. от продолжительности периода развития заболевания (линейность = 0,00;  $p<0,05$ ).

Наиболее значимо угнетение уровня обменных процессов в антральном отделе желудка (табл. 1). Так, содержание СНП в эпителиоцитах СО уменьшилось соответственно срокам эксперимента через 6 ч — в 2,94 раза, через 12 ч — в 2,96, через 24 ч — в 2,85 раза.

Уровень СНП в ядрах клеток шеечной части и дна желез СО антрального отдела снизился соответственно срокам эксперимента через 3 ч в 1,91 раза, через 6 ч в 5,9 раза, через 12 ч в 12,75, через 24 ч в 6,43 раза.

Таблица 1

Морфофункциональные изменения слизистой оболочки антрального отдела желудка при острой странгуляционной тонкокишечной непроходимости

	Уровень СНП — по оптической плотности в клетках СО, пиксел/мм <sup>2</sup>		
	в эпителиоцитах	в ядрах клеток желез (главная клетка)	в ядрах клеток шеечной части и дна желез (камбимальная, ростковая зона)
Норма	495253,33±5201,99	776404,56±9878,63	470466,67±4352,23
Эксперимент, ч:			
3	568160,00±8889,21	559276,18±26674,5	245100,00±2933,54
6	168320,00±3692,86	175780,65±4445,69	79733,33±2487,81
12	166846,67±1861,70	364691,72±6677,19	36880,00±2432,91
24	173384,00±5106,24	203036,40±8501,55	73146,67±2733,98

Таблица 2

Морфофункциональные изменения слизистой оболочки дна желудка при острой обтурационной тонкокишечной непроходимости

	Уровень СНП — по оптической плотности в клетках СО, пиксел/мм <sup>2</sup>		
	в эпителиоцитах	в ядрах клеток желез (главная клетка)	в ядрах клеток шеечной части и дна желез (камбимальная, ростковая зона)
Норма	186093,00±23390,07	693525,65±7088,02	404960,00±5836,78
Эксперимент, сут:			
1	186170,00±13342,66	1060700,60±16884,77	444560,00±7879,66
2	133149,33±10756,17	1969455,79±27142,76	389224,00±2567,07
3	106792,00±9180,28	1606591,33±15183,76	513421,12±2362,32
6	137512,00±18198,70	752907,27±11094,82	523834,67±3583,02

Таблица 3

Морфофункциональные изменения слизистой оболочки тела желудка при острой обтурационной тонкокишечной непроходимости

	Уровень СНП — по оптической плотности в клетках СО, пиксел/мм <sup>2</sup>		
	в эпителиоцитах	в ядрах клеток желез (главная клетка)	в ядрах клеток шеечной части и дна желез (камбимальная, ростковая зона)
Норма	190710,00±3188,49	283086,28±7478,09	305056,00±2483,34
Эксперимент, сут:			
1	100560,00±2402,61	746792,07±5129,71	177697,78±2863,53
2	129573,33±2092,05	408064,95±6752,44	107240,00±11316,49
3	86418,46±1520,62	565538,70±6758,87	115200,0±2749,63
6	113760,00±1985,72	853528,04±9320,08	134320,00±8574,98

Уровень СНП в ядрах главных клеток желез СО снизился соответственно срокам эксперимента: через 3 ч в 1,38 раза, через 6 ч в 4,41 раза, через 12 ч в 2,12 и через 24 ч в 3,82 раза.

В динамике развития заболевания при обтурационной ОТКН снижение интенсивности регионарной гемодинамики на основе морфофункциональных изменений ГМЦР и отека соединительно-тканых структур СО вызывает гипоксию и энергетическую недостаточность в эпителиоцитах СО, ядрах главных клеток и клеток шеечной части и дна желез всех отделов желудка, проявляющиеся в снижении уровня СНП и находящиеся в линейной зависимости от сроков эксперимента, т.е. от продолжительности периода развития заболевания (линейность = 0,001;  $p<0,05$ ), что реализуется в выраженному снижении reparативных возможностей СО желудка и, следовательно, выработки защитных факторов — продукции слизи, регенерации эпителия и т.д., вследствие чего повышается чувствительность СО к кислотно-пептическому фактору.

При этом изменение уровня обменных процессов различно в разных отделах желудка (табл. 2–4). Так, соответственно срокам эксперимента в области дна желудка уровень СНП

в эпителиоцитах СО через 1 сут после создания модели низкой обтурационной ОТКН статистически значимо не изменился, а через 2 сут уменьшился в 1,4 раза, через 3 сут — в 1,74 раза, через 6 сут — в 1,35 раза по сравнению с показателями нормы. Зависимость изменений уровня СНП в эпителиоцитах СО дна желудка от сроков эксперимента (времени развития заболевания) линейная (линейность=0,001;  $p<0,05$ ).

Уровень СНП в ядрах главных клеток желез СО дна желудка через 1 сут после создания модели обтурационной ОТКН увеличился в 1,53 раза, через 2 сут — в 2,84 раза, через 3 сут — в 2,32 раза, через 6 сут — в 1,09 раза по сравнению с показателями нормы. Зависимость изменений уровня СНП в ядрах главных клеток желез СО дна желудка от сроков эксперимента (времени развития заболевания) линейная (линейность=0,001;  $p<0,05$ ).

Уровень СНП в ядрах клеток шеечной части и дна желез СО дна желудка через 1 сут после создания модели обтурационной ОТКН увеличился в 1,1 раза, а через 3 и 6 сут — соответственно в 1,27 и 1,29 раза по сравнению с показателями нормы (см. табл. 2). Зависимость изменений уровня СНП в ядрах клеток шеечной части и дна

Таблица 4

Морфофункциональные изменения слизистой оболочки атрального отдела желудка  
при острой обтурационной тонкокишечной непроходимости

	Уровень СНП – по оптической плотности в клетках СО, пиксел/мм <sup>2</sup>		
	в эпителиоцитах	в ядрах клеток желез (главная клетка)	в ядрах клеток шеечной части и дна желез (камбимальная, ростковая зона)
Норма	495253,33±5201,99	776404,56±9878,63	470466,67±4352,23
Эксперимент, сут:			
1	95160,00±3785,7	255303,34±5110,02	140453,33±3779,68
2	224232,00±2861,68	631223,21±7203,37	274286,67±1613,76
3	341768,00±4830,09	229891,50±6970,30	197675,07±5753,43
6	67991,11±1930,75	758792,33±12027,82	151466,67±2906,39

желез СО дна желудка от сроков эксперимента (времени развития заболевания) линейная (линейность=0,001; p<0,05).

В области тела желудка уровень СНП в эпителиоцитах СО через 1 сут после создания модели обтурационной ОТКН уменьшился в 1,9 раза, через 2 сут – в 1,47 раза, через 3 сут – в 2,2 раза, через 6 сут – в 1,68 раза по сравнению с показателями нормы. Зависимость изменений уровня СНП в эпителиоцитах СО тела желудка от сроков эксперимента (времени развития заболевания) линейная (линейность=0,001; p<0,05).

Уровень СНП в ядрах главных клеток желез СО тела желудка через 1 сут после создания модели обтурационной ОТКН увеличился в 2,64 раза, через 2 сут – в 1,44 раза, через 3 сут – в 2 раза, через 6 сут – в 3 раза по сравнению с показателями нормы. Зависимость изменений уровня СНП в ядрах главных клеток желез СО тела желудка от сроков эксперимента (времени развития заболевания) линейная (линейность=0,001; p<0,05).

Уровень СНП в ядрах клеток шеечной части и дна желез СО тела желудка через 1 сут после создания модели обтурационной ОТКН уменьшился в 1,72 раза, через 2 сут – в 2,84 раза, через 3 сут – в 2,65 раза, через 6 сут – в 2,27 раза по сравнению с показателями нормы (см. табл. 3). Зависимость изменений уровня СНП в ядрах клеток шеечной части и дна желез СО тела желудка от сроков эксперимента (времени развития заболевания) линейная (линейность=0,001; p<0,05).

В антравальном отделе желудка уровень СНП в эпителиоцитах СО через 1 сут после создания модели обтурационной ОТКН уменьшился в 5,2 раз, через 2 сут – в 2,2 раза, через 3 сут – в 1,45 раза, через 6 сут – в 7,28 раза по сравнению с показателями нормы. Зависимость изменений уровня СНП в эпителиоцитах СО антравального отдела желудка от сроков эксперимента (времени развития заболевания) линейная (линейность=0,001; p<0,05).

Уровень СНП в ядрах главных клеток желез СО антравального отдела желудка через 1 сут после создания модели обтурационной ОТКН уменьшился в 3 раза, через 2 сут – в 1,23 раза, через 3 сут – в 3,38 раза, через 6 сут при сравнении с показателями нормы существенных различий не выявлено. Зависимость изменений уровня СНП в ядрах главных клеток желез СО антравального отдела желудка от сроков эксперимента (времени развития заболевания) линейная (линейность=0,001; p<0,05).

Уровень СНП в ядрах клеток шеечной части и дна желез СО антравального отдела желудка через 1 сут после создания модели обтурационной ОТКН уменьшился в 3,35 раза, через 2 сут – в 1,72 раза, через 3 сут – в 2,38 раза, через 6 сут – в 3,1 раза по сравнению с показателями нормы (см. табл. 4). Зависимость изменений уровня СНП в ядрах клеток шеечной части и дна желез СО антравального отдела желудка от сроков эксперимента (времени развития заболевания) линейная (линейность=0,001; p<0,05).

Таким образом, при гистохимических исследованиях СО желудка в динамике развития обтурационной и странгуляционной ОТКН выявлено снижение уровня обменных процессов в СО желудка. При этом наиболее значимо угнетаются обменные процессы в эпителиоцитах покровного слоя и клетках шеечной части и дна желез, являющихся камбимальной, ростковой зоной, что обуславливает снижение reparативных возможностей и защитных функций СО желудка при сохранении обменных процессов в главных клетках желез СО, являющихся зимогенными клетками (выделяющими пепсиноген), т.е. образующими фактор агрессии, что и служит производящим фактором развития ферментативной деструкции СО, которую можно обозначить как острое язвообразование.

Наиболее выраженные морфофункциональные изменения СО желудка, прогрессирующие в динамике развития заболевания, наблюдаются в антравальном отделе как при странгуляционной,

так и при обтурационной ОТКН, что объясняет наиболее частую локализацию острого язвенного поражения в этой области.

Полученные данные являются теоретическим фундаментом для изучения патологических процессов в оболочках стенок желудка и при других острых хирургических заболеваниях. Выяснение основных этапов формирования морфофункцио-

нальных изменений, а также морфометрических показателей перестройки структур СО желудка, обеспечивающих ее защиту от агрессивного кислотно-пептического воздействия, расширяет представления о механизмах адаптации системы пищеварения, что имеет теоретическое и практическое значение для хирургической и консервативной гастроэнтерологии.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict interest.** Authors declare no conflict of interests.

**Участие авторов:** Милюков В.Е. – концепция и дизайн исследования; Милюков В.Е., Нгуен К.К. – сбор и обработка материала; Нгуен К.К. – статистическая обработка и написание текста; Милюков В.Е. – редактирование.

В редакцию «Российского журнала гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии» представлена копия протокола комитета по этике при Федеральном государственном казенном учреждении «Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации с одобрением проведения настоящего экспериментального исследования.

**Author's impact:** Milyukov V. Ye. – concept and study design; Milyukov V. Ye., Nguyen K.K. – retrieval and processing of data; Nguyen K.K. – statistical analysis and text writing; Milyukov V. Ye. – editing.

The copy of ethical committee protocol of the Federal state governmental agency «Burdenko Main Military Clinical Hospital», Ministry of Defense of the Russian Federation with approval of the study design was presented to «The Russian Journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology» editorial board

#### Список литературы/References

- Акимов В.П. Видеокапсульная эндоскопия в диагностике заболеваний тонкой кишки. В.П. Акимов, А.Я. Коровин, И.В. Бочкирева. Кубанск научн мед вестн 2013; 7:138-42 [Akimov V.P. Video capsule endoscopy in small-intestinal disease diagnostics. V.P. Akimov, A.Ya. Korovin, I.V. Bochkareva. Kuban scientific medical bulletin 2013; 7:138-42].
- Ермолов А.С. Состояние неотложной помощи при острых хирургических заболеваниях органов брюшной полости в лечебно-профилактических учреждениях города Москвы и меры по ее совершенствованию. Хирург 2011;8:4-10 [Yermolov A.S. Emergency medical care for acute abdominal surgical diseases in Moscow treatment-and-prophylactic institutions and measures for its improvement. Khirurg 2011; 8:4-10].
- Лазаренко В.А. Современная семиотика острой спаечной кишечной непроходимости. В.А. Лазаренко, В.А. Липатов, А.С. Сотников и др. Вестн экспер и клин хир 2012;5(2):291-5 [Lazarenko V.A. Up-to-date semiotics of acute adhesive intestinal obstruction. V.A. Lazarenko, V.A. Lipatov, A.S. Sotnikov et al. Vestn eksper i klin hir 2012; 5(2):291-5].
- Jian W. Effect of Da-Cheng-Qi-Tang on gastrointestinal motility in patients undergoing laparotomy. W. Jian, L. Heng, Q.Q. Hui. Hepatogastroenterology 2011; 58(12):1887-92.
- Matsushima M. Emergency upper gastrointestinal endoscopy in the Emergency Room of Tokai University Hospital. M. Matsushima, T. Suzuki, T. Nakajima et al. Tokai J Exp Clin Med 2011; 36(2):47-52.
- Баранов Г.А. Отдаленные результаты оперативного устранения спаечной кишечной непроходимости. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова 2006;7:56-60 [Baranov G.A. Long-term results of operative elimination of adhesive intestinal obstruction. Pirogov's Khirurgiya 2006; 7:56-60].
- Van Goor H. Consequences and complications of peritoneal adhesions. Colorectal Dis 2007;9(2):25-34.
- Vrijland W.W., Jeekel J., van Geldorp H.J. et al. Abdominal adhesions: intestinal obstruction, pain, and infertility. Surg Endosc 2003;17:1017-22.
- Волков А.Н. Острая кишечная непроходимость: Учебное пособие. Чебоксары; 2007 [Volkov A.N. Acute intestinal obstruction: manual. Cheboksary; 2007].
- Магомедов М.М. Острая кишечная непроходимость. Махачкала; 2007 [Magomedov M.M. Acute intestinal obstruction. Makhachkala; 2007].
- Duron J.J., Tezenas du Montcel S., Berger A. et al. Prevalence and risk factors of mortality and morbidity after operation for adhesive postoperative small bowel obstruction. Am J Surg 2008; 195:726-34.
- EAST Practice Parameter Workgroup for Management of Small Bowel Obstruction: Practice management guidelines for small bowel obstruction. Chicago (IL): Eastern Association for the Surgery of Trauma (EAST); 2007:42.
- Fevang B.T., Fevang J., Lie S.A., Soreide O., Svanes K., Viste A. Long-term prognosis after operation for adhesive small bowel obstruction. Ann Surg 2004; 240(2): 193-201.
- Moran B.J. Adhesion-related small bowel obstruction. Colorectal Dis 2007; 9(2):39-44.
- Ozkan S. Upper gastrointestinal system hemorrhage in the emergency department. S. Ozkan, P. Durukan, V. Senol, A. Vardar et al. Bratisl Lek Listy 2011; 112(12):706-10.
- Хохлова Е.Е. Острое гастродуodenальное эрозивно-язвенное поражение у пожилых больных терапевтического и неврологического профиля. Клин геронтол 2013; 19(3-4):40-2 [Khokhlova Ye.Ye. Acute gastroduodenal erosive-ulcerative lesions in elderly therapeutic and neurological patients. Klin gerontol 2013; 19(3-4):40-2].
- Kotayev A.Yu. Острые эрозии и язвы верхнего отдела желудочно-кишечного тракта, осложненные кровотечением. Медицина неотложных состояний 2007; 4(11):9-12 [Kotayev A.Yu. Acute gastrointestinal erosions and ulcers, complicated by bleeding. Meditsina neotlozhnykh sostoyaniy 2007; 4(11):9-12].

18. Кащенко В.А. Видеокапсульная эндоскопия в диагностике желудочно-кишечных кровотечений. В.А. Кащенко, Д.В. Раснереза, В.П. Акимов. Новости хирургии 2013;21(1):64-9. doi: 10.18484/2305-0047.2013.1.64 [Kaschenko V.A. Video-capsular endoscopy in gastrointestinal bleeding diagnosis. V.A. Kaschenko, D.V. Raspereza, V.P. Akimov. Novosti khirurgii 2013; 21(1): 64-9. doi: 10.18484/2305-0047.2013.1.64].
19. Kantorova I., Svoboda P., Scheer P. et al. Stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: a randomized controlled trial. Hepatogastroenterology 2004; 51(57):757-61.
20. Kent A.J. The patient with haematemesis and melaena. A.J. Kent, J. O'Beirne, R. Negus. Acute Med 2011; 10(1):45-9.
21. Futagami S. Pathophysiology of functional dyspepsia. S. Futagami, M. Shimpuku, Y. Yin et al. J. Nihon Med Sch 2011; 78(5): 280-5. doi:10.1272/jnms.78.280.
22. Grootjans J. Human intestinal ischemia-reperfusion-induced inflammation characterized: experiences from a new translational model. J. Grootjans, K. Lenaerts, J.P.M. Derikx et al. Am J Pathol 2010;176(5):2283-91. doi:10.2353/ajpath.2010.091069.
23. Lee Y. Y. Nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: is it all about comorbidities? Y.Y. Lee, N. Noridah. Gastroenterology 2013;145(6):1495-96. doi: 10.1053/j.gastro.2013.08.060.
24. Ramsay P.T. Gastric acid and digestive physiology. P.T. Ramsay, A. Carr. Surg Clin N Am 2011;91(5):977-82. doi: 10.1016/j.suc.2011.06.010.
25. Rostas J.W. Gastric motility physiology and surgical intervention. J.W. Rostas, T.T. Mai, W.O. Richards. Surg Clin N Am 2011; 91(5):983-99. doi: 10.1016/j.suc.2011.06.012.
26. Восканян С. Профилактика острых эрозий, язв и острого панкреатита после обширных внутрибрюшных операций. Врач 2010; 10:65-9 [Voskanyan S. Prevention of acute erosions, ulcers and acute pancreatitis after extensive intra-abdominal operations. Vrach 2010; 10:65-9].
27. Гостищев В.К. Острые гастродуodenальные язвенные кровотечения: от стратегических концепций к лечебной тактике. Сеченовский вестник 2010; 1:29-35 [Gostishchev V.K. Acute gastroduodenal ulcer bleeding: from strategic concepts to therapeutic tactics. Sechenovsky vestnik 2010; 1:29-35].
28. Евсеев М.А. Клиническое течение, прогнозирование и профилактика острых послеоперационных поражений гастродуоденальной зоны у больных старших возрастных групп. Саратовский научн мед журн 2011;7(4):953-7 [Yevseyev M.A. Clinical course, prognosis and prevention of acute postoperative gastroduodenal lesions in elderly groups of patients. Saratovsky nauch med zhurn 2011; 7(4):953-7].
29. Гостищев В.К. Антисекреторная терапия как составная часть гемостаза при острых гастродуоденальных язвенных кровотечениях. Хирургия. Журн им. Н.И. Пирогова 2005;8:52-7 [Gostishchev V.K. Antisecretory therapy as an integral hemostasis component in acute gastroduodenal ulcer bleeding. Pirogov's Khirurgiya 2005; 8:52-7].
30. Кубышкин В.А., Шишкин К.В. Эрозивно-язвенное поражение верхних отделов желудочно-кишечного тракта в раннем послеоперационном периоде. Хирургия. Consilium medicum 2004; 1:29-32 [Kubyshkin V.A., Shishkin K.V. Erosive-ulcerative lesion of the upper gastrointestinal tract in the early postoperative period. Surgery. Consilium medicum 2004; 1:29-32].
31. Conrad S.A. Acute upper gastrointestinal bleeding in critically ill patients: Causes and treatment modalities. Crit Care Med 2002; 30(6):365-8.
32. Тверитнева Л.Ф. Вопросы этиопатогенеза острых изъязвлений желудка и двенадцатиперстной кишки при неотложных состояниях. Хирургия. Журн им. Н.И. Пирогова 2008; 3:74-6 [Tveritneva L.F. Issues of etiopathogenesis of acute stomach and duodenal ulcers in emergencies. Pirogov's Khirurgiya 2008; 3:74-6].
33. Schubert M.L. Gastric secretion. Curr Opin Gastroenterol 2011;27(6):536-42. doi: 10.1097/mog.0b013e32834bd53f.

# Липидный состав крови и желчи и риск развития желчнокаменной болезни у больных сахарным диабетом 1-го и 2-го типа

В.В. Цуканов, Ю.Л. Тонких, А.В. Васютин

ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр “Красноярский научный центр” Сибирского отделения Российской академии наук» (ФИЦ КНЦ СО РАН), «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера» (НИИ МПС), г. Красноярск, Российской Федерации

## Blood and bile lipid composition and the risk of gallstones at diabetes mellitus of the 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> type

V.V. Tsukanov, Yu.L. Tonkikh, A.V. Vasyutin

Federal state government-financed scientific institution «Federal Research Center “Krasnoyarsk scientific Center” of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences», «Scientific Research Institute of medical problems of the North», Krasnoyarsk, Russian Federation

**Цель исследования.** Изучить липидный состав крови и желчи у больных сахарным диабетом (СД) 1-го и 2-го типа.

**Материал и методы.** Обследованы 70 больных СД 1-го типа, 67 пациентов с СД 2-го типа, 44 человека в контрольной группе 1 и 43 — в контрольной группе 2. У всех пациентов проводили диагностику СД и холелитиаза, определяли содержание и соотношение липидов в крови и дуodenальной желчи биохимическими методами.

**Результаты.** У пациентов с СД 2-го типа и холелитиазом уровень общего холестерина в сыворотке

**Aim of investigation.** To study lipid composition of blood and bile at diabetes mellitus (DM) of the 1st and 2nd type.

**Material and methods.** Overall 70 patients with the first type DM, 67 patients with the second type DM, 44 patients of the control group #1 and 43 patients of the control group #2 were investigated. All patients underwent diagnostics for the presence of DM and cholelithiasis, blood lipid levels and blood-to-duodenal bile ratio was assessed by biochemical methods.

**Results.** Patients with type II DM and cholelithiasis had total cholesterol level in blood serum 25% higher,

**Цуканов Владислав Владимирович** — доктор медицинских наук, профессор, ФИЦ КНЦ СО РАН НИИ МПС, заведующий клиническим отделением патологии пищеварительной системы. Контактная информация: gastro@imprn.ru; 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3-г

**Tsukanov Vladislav V.** — MD, PhD, professor, federal research center «Krasnoyarsk scientific Center» of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, scientific research institute of medical problems of the North, head of digestive diseases department. Contact information: gastro@imprn.ru; 660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka St., 3-g

**Тонких Юлия Леонгардовна** — кандидат медицинских наук, ФИЦ КНЦ СО РАН НИИ МПС, ведущий научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы. Контактная информация: tjulia@bk.ru; 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3-г

**Tonkikh Yuliya L.** — MD, federal research center «Krasnoyarsk scientific Center» of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, scientific research institute of medical problems of the North, chief research associate, digestive diseases department. Contact information: tjulia@bk.ru; 660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka St., 3-g

**Васютин Александр Викторович** — кандидат медицинских наук, ФИЦ КНЦ СО РАН НИИ МПС, старший научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы. Контактная информация: alexander@kraslan.ru; 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3-г

**Vasyutin Alexander V.** — MD, federal research center «Krasnoyarsk scientific Center» of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, scientific research institute of medical problems of the North, chief research associate, digestive diseases department. Contact information: alexander@kraslan.ru; 660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka St., 3-g

Поступила: 14.03.2017 / Received: 14.03.2017

крови был на 25% выше, концентрация триглицеридов — на 80% выше, а индекс Томаса–Хофманна в порции В дуоденальной желчи — на 20% выше, чем у больных с желчнокаменной болезнью и СД 1-го типа.

**Выводы.** СД 2-го типа сопровождается более выраженным проявлением гиперлипидемии и увеличением насыщения желчи холестерином, чем СД 1-го типа, но СД 1-го типа также ассоциирован с нарушением липидного метаболизма и вероятностью образования желчных камней.

**Ключевые слова:** холелитиаз, сахарный диабет, липиды, желчь.

**Для цитирования:** Цуканов В.В., Тонких Ю.Л., Васютин А.В. Липидный состав крови и желчи и риск развития холелитиаза у больных сахарным диабетом 1-го и 2-го типа. Рес журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2017; 27(4):36-40.  
DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-4-36-40

triglyceride level — 80% higher and Thomas-Hofmann index in duodenal bile portion B 20% higher, than patients was gallstone disease and type I DM.

**Conclusions.** Type II DM is followed by more pronounced lipidemia and increase in bile cholesterol saturation, type I DM, but the latter is also associated with lipid metabolism disorders and the risk of gallstone disease development.

**Key words:** cholelithiasis, diabetes mellitus, lipids, bile.

## Введение

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) относится к числу наиболее важных проблем современной гастроэнтерологии [1]. Распространенность ЖКБ составляет от 10 до 15% в различных странах мира [2]. Доказана основная роль нарушений метаболизма липидов в образовании холестериновых желчных камней [3]. Установленным фактом является взаимосвязь ЖКБ и сахарного диабета (СД) [4, 5]. Однако исследования, в которых бы изучали ассоциацию с билиарной патологией дифференцированно для СД 1-го и 2-го типа, практически отсутствуют. Этот вопрос представляет значительный интерес, так как есть предположение, что СД 2-го типа сопровождается более выраженным изменениями липидного метаболизма, чем СД 1-го типа [6].

## Материал и методы исследования

Обследованы 70 больных СД 1-го типа (37 мужчин и 33 женщины, средний возраст  $35,6 \pm 1,6$  года), 67 пациентов с СД 2-го типа (32 мужчины и 35 женщин, средний возраст  $47,2 \pm 1,8$  года). С учетом различий среднего возраста больных СД 1-го и 2-го типа в исследование были включены две контрольные группы. Первая контрольная группа (группа 1) была предназначена для сравнения с группой больных СД 1-го типа и состояла из 44 человек (23 мужчины и 21 женщина, средний возраст  $36,0 \pm 1,7$  года). Вторая контрольная группа (группа 2), служившая для сравнения с группой больных СД 2-го типа, включала 43 человека (20 мужчин и 23 женщины, средний возраст  $46,9 \pm 1,6$  года). Контрольные группы были представлены практически здоровыми лицами, у которых не было СД и ЖКБ.

**For citation:** Tsukanov V.V., Tonkikh Yu.L., Vasyutin A.V. Blood and bile lipid composition and the risk of gallstones at diabetes mellitus of the 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> type. Ross z gastroenterol hepatol koloproktol 2017; 27(4):36-40.

DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-4-36-40

У всех пациентов основных и контрольных групп в крови определяли уровень глюкозы (натощак и через 2 ч после проведения перорального глюкозотерантного теста) и гликированного гемоглобина (HbA1c), выполняли ультразвуковое исследование гепатобилиарной зоны и дуоденальное зондирование, определяли содержание липидов в сыворотке крови и желчи биохимическими методами.

Обследование пациентов осуществляли после подписания ими добровольного информированного согласия, согласно Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации, регламентирующей проведение научных исследований. Исследование было одобрено этическим комитетом НИИ МПС (протокол № 2 от 13 февраля 2012 г.).

Диагностику СД осуществляли на основании рекомендаций Российской ассоциации эндокринологов [7]. Диагноз ЖКБ выставляли при визуализации в желчном пузыре или протоках акустических теней конкрементов, дающих типичную эхогенную «дорожку».

Концентрацию липидов определяли в сыворотке крови, полученной из кубитальной вены после 12-часового голодания. Содержание общего холестерина (ОХС) измеряли по методу L.L. Abel и соавт. [8], содержание ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) — по методу В.Н. Титова и соавт. [9], концентрацию триглицеридов (ТГ) — по методу D.R. Sullivan и соавт. [10]. Анализ биохимического состава желчи включал определение концентрации ОХС и общих желчных кислот с помощью реакции Либермана–Бурхарда в описании В. П. Мирошниченко и соавт. [11] и общих фосфолипидов [12]. Степень насыщения желчи ХС оценивали по индексу литогенности Томаса–Хофманна [13], который

Таблица 1

Содержание липидов в сыворотке крови у больных сахарным диабетом и обследованных из контрольных групп ( $M \pm m$ ), ммоль/л

Диагноз	ХС ЛПВП	ОХС	ТГ
1. СД 1-го типа ( $n=70$ )	1,33±0,07	4,86±0,24	1,13±0,11
2. СД 2-го типа ( $n=67$ )	0,90±0,05	5,78±0,31	1,92±0,16
3. Контрольная группа 1 ( $n=44$ )	1,28±0,09	3,99±0,15	1,33±0,12
4. Контрольная группа 2 ( $n=43$ )	1,24±0,08	4,32±0,36	1,45±0,14
$P_{1-2}$	<0,001	0,02	0,003
$P_{1-3}$	0,7	0,002	0,2
$P_{2-4}$	<0,001	0,002	0,03

Таблица 2

Соотношение биохимических показателей насыщения пузырной порции желчи холестерином у больных сахарным диабетом и обследованных из контрольных групп ( $M \pm m$ )

Диагноз	ФЛ/ХСв	ХХКв	Iв
1. СД 1-го типа ( $n=70$ )	1,86±0,12	10,84±0,60	0,86±0,04
2. СД 2-го типа ( $n=67$ )	1,72±0,1	10,64±0,96	0,96±0,07
3. Контрольная группа 1 ( $n=44$ )	2,20±0,24	11,32±1,10	0,70±0,05
4. Контрольная группа 2 ( $n=43$ )	2,00±0,19	9,94±0,87	0,76±0,06
$P_{1-2}$	0,4	0,9	0,2
$P_{1-3}$	0,2	0,7	0,01
$P_{2-4}$	0,2	0,6	0,03

Условные обозначения. ФЛ/ХСв — соотношение фосфолипидов и ХС в порции В дуоденальной желчи, ХХКв — холатохолестериновый коэффициент в порции В дуоденальной желчи, Iв — индекс Томаса—Хофманна в порции В дуоденальной желчи

Таблица 3

Содержание липидов в сыворотке крови у больных холелитиазом и сахарным диабетом ( $M \pm m$ ), ммоль/л

Диагноз	ХС ЛПВП	ОХС	ТГ
1. ЖКБ + СД 1-го типа ( $n=12$ )	1,01±0,13	5,24±0,49	1,36±0,14
2. ЖКБ + СД 2-го типа ( $n=15$ )	0,78±0,08	6,58±0,53	2,47±0,25
3. Контрольная группа 1 ( $n=44$ )	1,28±0,09	3,99±0,35	1,33±0,12
4. Контрольная группа 2 ( $n=43$ )	1,24±0,08	4,32±0,36	1,45±0,14
$P_{1-2}$	0,1	0,06	<0,001
$P_{1-3}$	0,09	0,04	0,9
$P_{2-4}$	<0,001	<0,001	<0,001

позволяет определить соотношение трех основных липидов желчи путем математического расчета.

Математическую обработку результатов биохимического исследования пузырной и печеночной желчи, сыворотки крови производили с использованием пакета прикладных программ «Statistica 6,0 for Windows». Данные в тексте и таблицах приведены в виде среднее значение ± стандартная ошибка среднего значения ( $M \pm m$ ). Достоверность различий анализировали с помощью t-критерия Стьюдента—Фишера в доверительном интервале

более 95% при нормальном распределении вариационного ряда. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

### Результаты исследования и их обсуждение

Исследование липидного спектра сыворотки крови позволило выявить более выраженные изменения у пациентов с СД 2-го типа в сравне-

Таблица 4

Соотношение биохимических показателей насыщения желчи холестерином у больных холелитиазом и сахарным диабетом ( $M \pm m$ )

Диагноз	ФЛ/ХСв	ХХКв	Iв
1. ЖКБ + СД 1-го типа ( $n=12$ )	$1,71 \pm 0,12$	$8,02 \pm 0,79$	$1,01 \pm 0,05$
2. ЖКБ + СД 2-го типа ( $n=15$ )	$1,44 \pm 0,11$	$6,58 \pm 0,58$	$1,22 \pm 0,08$
3. Контрольная группа 1 ( $n=44$ )	$2,20 \pm 0,24$	$11,32 \pm 1,10$	$0,70 \pm 0,05$
4. Контрольная группа 2 ( $n=43$ )	$2,00 \pm 0,19$	$9,94 \pm 0,87$	$0,82 \pm 0,06$
$P_{1-2}$	0,1	0,1	0,03
$P_{1-3}$	0,07	0,01	$<0,001$
$P_{2-4}$	0,04	0,001	$<0,001$

нии с больными СД 1-го типа. Содержание ОХС и ТГ у больных СД 2-го типа было значительно больше, а концентрация ХС ЛПВП отчетливо более низкой, чем аналогичные показатели у лиц в контрольной группе 2. У пациентов с СД 1-го типа столь выраженных различий с показателями в контрольной группе 1 не зарегистрировано (табл. 1).

Значительных различий в насыщении дуоденальной желчи ХС у пациентов с СД 1-го и 2-го типа не отмечено. Однако индекс Томаса–Хофманна в пузырной порции желчи в обеих группах больных СД был достоверно более высоким, чем в контрольных группах, а у больных СД 2-го типа приближался к единице, т.е. создавалась реальная вероятность инициации холелитогенеза (табл. 2).

Содержание ОХС и ТГ в сыворотке крови у пациентов с холелитиазом и СД 2-го типа было значительно увеличено, а концентрация ХС ЛПВП снижена в сравнении с таковой у лиц из контрольной группы 2. У больных с холелитиазом и СД 1-го типа эта закономерность определялась только для концентрации ХС. Необходимо подчеркнуть, что у пациентов с холелитиазом и СД 2-го типа содержание ОХС в сыворотке было на 25% больше, а концентрация ТГ – на 80% выше, чем в аналогичной группе больных СД 1-го типа (табл. 3).

Изучение липидного состава дуоденальной желчи позволило обнаружить значительное повышение насыщения желчи ХС у пациентов с холелитиазом и СД 2-го типа как в сравнении с контрольной группой 2, так и при сопоставле-

нии с показателями у лиц с холелитиазом и СД 1-го типа. В то же время у больных холелитиазом и СД 1-го типа индекс Томаса–Хофманна в пузырной порции желчи был на 44% выше, чем у лиц из контрольной группы 1 (табл. 4).

Ассоциация СД и холелитиаза известна в течение длительного времени [14, 15]. В большей степени изучены изменения липидного метаболизма, связанные с инсулинерезистентностью, при наличии которых повышается вероятность развития сопутствующих заболеваний при СД 2-го типа [16]. Так, при диабетической дислипидемии значительно увеличивается кардиоваскулярный риск [17]. Одним из возможных механизмов, обусловливающих ассоциацию углеводного и липидного обмена, может являться функционирование *фарнезоидных X-рецепторов* (FXR), которые являются основным регулятором ключевых механизмов и этапов транспорта желчных кислот [18]. В настоящее время установлено, что FXR также контролируют метаболизм ТГ с помощью регулирования печеночного липогенеза и активации оксидации жирных кислот и играют ключевую роль в обеспечении гомеостаза глюкозы [19].

## Заключение

Содержание ОХС и ТГ в сыворотке крови и насыщение желчи ХС у больных холелитиазом и СД 2-го типа повышены в большей степени, чем у пациентов с ЖКБ и СД 1-го типа. Вместе с тем СД 1-го типа также ассоциирован с нарушениями липидного метаболизма и вероятностью образования желчных камней.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict interest.** The authors declare no conflict of interest.

## Список литературы/References

1. Lammert F., Acalovschi M., Ercolani G. et al. EASL Clinical Practice Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of gallstones. *J Hepatol* 2016;65(1):146-81.
2. Portincasa P., Di Ciaula A., de Bari O. et al. Management of gallstones and its related complications. *Exp Rev Gastroenterol Hepatol* 2016;10(1):93-112.
3. Venneman N.G., van Erpecum K.J. Pathogenesis of gallstones. *Gastroenterol Clin N Am* 2010;39(2):171-83.
4. Wang W., Li N. The association of gallstone disease and diabetes mellitus. A meta-analysis. *Saudi Med J* 2014;35(9):1005-12.
5. Chen L.Y., Qiao Q.H., Zhang S.C. et al. Metabolic syndrome and gallstone disease. *World J Gastroenterol* 2012;18(31):4215-20.
6. Erion D.M., Park H.J., Lee H.Y. The role of lipids in the pathogenesis and treatment of type 2 diabetes and associated co-morbidities. *BMB Rep* 2016; 49(3):139-48.
7. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Сахарный диабет 2015;18(1S):1-112 [Dedov I.I., Shestakova M.V., Galstyan G.R. et al. Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus. Sakhariniy diabet 2015; 18 (1S): 1-112].
8. Abel L.L., Levy B.B., Brodie B.B., Kendall F.E. A simplified method for the estimation of total cholesterol in serum and demonstration of its specificity. *J Biol Chem* 1952;195(1):357-66.
9. Титов В.Н., Бренер Е.Д., Халтаев Н.Г. Метод и диагностическая значимость исследования содержания холестерина в липопroteидах. Лаб дело 1979;(1):36-41 [Titov V.N., Brener Ye.D., Khaltayev N.G. The method and diagnostic significance of the study of the content of cholesterol in lipoproteins. Lab delo 1979;(1):36-41].
10. Sullivan D.R., Kruijswijk Z., West C.E. et al. Determination of serum triglycerides by an accurate enzymatic method not affected by free glycerol. *Clin Chem* 1985;31(7):1227-8.
11. Мирошниченко В.П., Громашевская Л.Л., Касаткина М.Г. Определение содержания желчных кислот и холестерина желчи. Лаб дело 1978;(3):149-53 [Miroshnichenko V.P., Gromashewskaia L.L., Kasatkina M.G. Determination of the content of bile acids and bile cholesterol. Lab delo 1978;(3):149-53].
12. Muraca M., Vilei M.T., Miconi L. et al. A simple method for the determination of lipid composition of human bile. *J Lipid Res* 1991;32(2):371-4.
13. Thomas P.J., Hofmann A.F. A simple calculation of the lithogenic index of bile: expressing biliary lipid composition on rectangular coordinates. *Gastroenterology* 1973;65(4):698-700.
14. Григорьева И.Н., Ямлиханова А.Ю. Частота сочетания желчнокаменной болезни и сахарного диабета. Экспер и клин гастроэнтерол 2011;(4):99-102 [Grigor'yeva I.N., Yamlikhanova A.Y. Frequency of combination of cholelithiasis and diabetes mellitus. Eksper i klin gastroenterol 2011;(4):99-102].
15. Liu C.M., Hsu C.T., Li C.Y. et al. A population-based cohort study of symptomatic gallstone disease in diabetic patients. *World J Gastroenterol* 2012;18(14):1652-9.
16. Erion D.M., Park H.J., Lee H.Y. et al. The role of lipids in the pathogenesis and treatment of type 2 diabetes and associated co-morbidities. *BMB Rep* 2016;49(3):139-48.
17. Filippatos T., Tsimihodimos V., Pappa E., Elisaf M. et al. Pathophysiology of diabetic dyslipidaemia. *Curr Vasc Pharmacol* 2017. doi: 10.2174/15701611156661702011054 25. [Epub ahead of print].
18. Шептулина А.Ф., Широкова Е.Н., Ивашик В.Т. Ядерные рецепторы в регуляции транспорта и метаболизма желчных кислот. Рос журн гастроэнтерол колопроктол 2013;(5):32-45 [Sheptulina A.F., Shirokova Ye.N., Ivashkin V.T. Nuclear receptors in regulation of transport and metabolism of bile acids. Ross z gastroenterol hepatol koloproktol 2013; (5):32-45].
19. Jiao Y., Lu Y., Li X.Y. Farnesoid X receptor: a master regulator of hepatic triglyceride and glucose homeostasis. *Acta Pharmacol Sin* 2015; 36(1):44-50.

# Оценка эффективности и безопасности 3D-терапии у пациентов с субкомпенсированным циррозом печени HCV-этиологии (генотип 1b)

П.О. Богомолов<sup>1</sup>, М.В. Мацьеевич<sup>1</sup>, А.О. Буеверов<sup>1,2</sup>, В.Д. Безносенко<sup>1</sup>,  
Е.В. Федосова, М.Ю. Петраченкова<sup>1</sup>, С.В. Коблов<sup>1</sup>, К.Ю. Кокина<sup>1</sup>,  
О.С. Кузьмина<sup>1</sup>, Н.В. Воронкова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владими爾ского», г. Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация

## Efficacy and safety of 3D-therapy at HCV-related subcompensated liver cirrhosis (genotype 1b)

Р.О. Богомолов<sup>1</sup>, М.В. Мацьеевич<sup>1</sup>, А.О. Буеверов<sup>1,2</sup>, В.Д. Безносенко<sup>1</sup>, Е.В. Федосова<sup>1</sup>,  
М.Ю. Петраченкова<sup>1</sup>, С.В. Коблов<sup>1</sup>, К.Ю. Кокина<sup>1</sup>, О.С. Кузьмина<sup>1</sup>, Н.В. Воронкова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> State government-financed healthcare institution of the Moscow region «Vladimirsky Moscow regional research clinical institute», Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

**Цель.** Оценить эффективность и безопасность безынтерфероновой терапии в режиме 3D у пациентов с субкомпенсированным циррозом печени (ЦП) HCV-этиологии (генотип 1b).

**Материал и методы.** В анализ включены данные 66 пациентов (26 мужчин и 40 женщин) с субкомпенсированным ЦП HCV-этиологии (генотип 1b), которым была назначена безынтерфероновая терапия омбитасвиром/паритапревиром/ритонавиром, дасабувиром и рибавирином на 12 недель (последний был отменен в связи с получением новых данных об эффективности лечения через 4 недели от начала терапии) в сентябре 2015 г., до внесения изменений в инструкцию к препарату. Средний возраст больных составил  $56.4 \pm 10.0$  года. На момент начала этиотропной терапии у 21 (31,8%) пациента сумма

**Aim of the study.** To estimate efficacy and safety of 3D mode of interferon-free therapy in patients with subcompensated liver cirrhosis (LC) of HCV etiology (genotype 1b).

**Material and methods.** Original study included the data of 66 patients (26 men and 40 women) with subcompensated LC of HCV etiology (genotype 1b) who underwent interferon-free therapy by ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, dasabuvir and ribavirin for 12 weeks (the latter was cancelled at receiving the new data on treatment efficacy after 4 weeks of therapy) in September, 2015, before the drug instruction was updated. Mean age of patients was  $56.4 \pm 10.0$  years. At onset of etiological therapy 21 patients (31.8%) had Child-Pugh score of 9, eleven patients (16.7%) had Child-Pugh 8, 34 patients (51.5%) had Child-Pugh 7. The causes

**Буеверов Алексей Олегович** — доктор медицинских наук, профессор кафедры медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», ведущий научный сотрудник ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владими爾ского». Контактная информация: bcl72@yandex.ru; 1199991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

**Buyeverov Alexey O.** — MD, PhD, professor, chair of medico-social expertise, urgent and polyclinic therapy, Sechenov First Moscow State Medical University. Senior research associate, clinical diagnostic department, Vladimirsky Moscow regional research clinical institute. Contact information: bcl72@yandex.ru; 1199991, Moscow, Trubetskaya st., 8, bld. 2.

Поступила: 13.02.2017 / Received: 13.02.2017

баллов по шкале Чайлда–Пью составила 9, у 11 (16,7%) человек — 8 баллов, у 34 (51,5%) — 7 баллов. Причиной неэффективности предшествующих схем комбинированной противовирусной терапии (ПВТ) в 43,9% случаев явилось отсутствие вирусологического ответа, в 30,3% — рецидив репликации HCV, в 16,7% — вирусологический прорыв, в 9,1% — развитие серьезных нежелательных явлений. С учетом изменения численности группы в процессе лечения, связанного с отменой терапии в целях безопасности и последующей оценки ее эффективности у досрочно прекративших лечение пациентов, основным методом представления результатов был модифицированный анализ «intent-to-treat — ITT». Дополнительно проводился анализ по принципу «per protocol — PP».

**Результаты.** В процессе лечения авиреемия через 14 дней была достигнута у 53,8% (у 35 пациентов из 65), быстрый вирусологический ответ — у 79,7% (у 51 из 64 человек). У всех пациентов, получивших полноценный 12-недельный курс ПВТ ( $n=60$ ), а также у тех, кому лечение было отменено в целях безопасности ( $n=3$ ) — в сроки от 14 до 30 дней — был зарегистрирован устойчивый вирусологический ответ (УВО) 12 нед и УВО 24 нед. Оценка степени компенсации функции печени через 6 мес после окончания ПВТ показала уменьшение на 3–4 балла по шкале Чайлда–Пью у 21 (33,9%) пациента, на 1–2 балла у 35 (56,5%) больных. По шкале MELD клинического улучшения достигли 66,1% пациентов. Досрочное прекращение терапии было обусловлено прогрессированием симптомов печеночной энцефалопатии и/или развитием желтухи (4 больных). Большинство случаев прекращения лечения из-за прогрессирования явлений печеночной недостаточности оказались обратимыми после прерывания ПВТ. Зарегистрировано 3 летальных исхода после досрочного прекращения лечения и 1 случай смерти в процессе периода наблюдения.

**Выводы.** ПВТ в режиме 3D у пациентов с субкомпенсированным ЦП оказалась высокоэффективной не только у тех, кто получил полноценный курс лечения, но и у досрочно прекративших терапию. Анализ профиля безопасности 3D-терапии показал, что формирование серьезных нежелательных явлений на фоне лечения может быть сопоставимо с исходами естественного течения ЦП на стадии субкомпенсации при отсутствии этиотропной терапии.

**Ключевые слова:** HCV-инфекция, цирроз печени, противовирусная терапия, 3D-терапия, эффективность, безопасность.

**Для цитирования:** Богомолов П.О., Мациевич М.В., Буеверов А.О., Безносенко В.Д., Федосова Е.В., Петраченкова М.Ю., Коблов С.В., Кокина К.Ю., Кузьмина О.С., Воронкова Н.В. Оценка эффективности и безопасности 3D-терапии у пациентов с субкомпенсированным циррозом печени HCV-этиологии (генотип 1b). Рос журн гастроэнт гепатол колопроктол 2017; 27(4):41-51.

DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-4-41-51

of inefficacy of previous modes of combined antiviral therapy (CAT) included absence of virologic response in 43.9% of the cases, recurrence of HCV replication — in 30.3%, virological breakthrough — in 16.7%, development of serious adverse effects — in 9.1%. Taking into account the change of the group quantity during the course of therapy because of treatment cancellation for safety reasons and the subsequent assessment of its efficacy in patients with early treatment cancellation, the modified «intent-to-treat» (ITT) analysis was the basic method of results evaluation. Along with that «per protocol» (PP) analysis was carried out as well.

**Results.** During the treatment course aviremia in 14 days was achieved in 53.8% of patients (in 35 patients of 65), prompt virologic response — at 79.7% (in 51 of 64 patients). All patients underwent complete 12 week course of CAT ( $n=60$ ) and those for whom treatment was canceled for safety reasons ( $n=3$ ) — in terms from 14 to 30 days — sustained virologic response (SVR) in 12 weeks and SVR in 24 weeks was registered. The assessment of liver function compensation degree in 6 months after CAT termination demonstrated 3 to 4 points reduction of the Child–Pugh Score in 21 patients (33.9 %), 1 to 2 points in 35 patients (56.5 %). According to the MELD score the clinical improvement was achieved in 66.1% of patients. The early treatment termination was caused by progression of hepatic encephalopathy symptoms and/or jaundice development (4 cases). Most cases of the progression-related treatment termination due to liver failure were reversible after CAT interruption. Three lethal outcomes after the early treatment termination and 1 patients death in follow-up period were registered.

**Conclusion.** Antiviral therapy in 3D mode for subcompensated LC is highly effective not only in those patients who received complete treatment course, but also in those with early treatment secession. Profiling of 3D therapy safety demonstrated that development of serious adverse effects during the treatment is comparable to outcomes at natural course of subcompensated LC in the absence of etiological therapy.

**Key words:** HCV infection, liver cirrhosis, antiviral therapy, 3D therapy, efficacy, safety.

**For citation:** Bogomolov P.O., Matsiyevich M.V., Buyevorov A.O., Beznosenko V.D., Fedosova Ye.V., Petrachenkova M.Yu., Koblov S.V., Kokina K.Yu., Kuzmina O.S., Voronkova N.V. Efficacy and safety of 3D-therapy at HCV-related subcompensated liver cirrhosis (genotype 1b). Ross z gastroenterol hepatol koloproktol 2017; 27(4):41-51.

DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-4-41-51

**X**ронические заболевания печени с много-летним бессимптомным течением часто служат причиной ранней нетрудоспособности и смертности от тяжелых осложнений — цирроза печени (ЦП) и рака печени. На сегодняшний день устойчивый рост новых случаев подобных исходов заболевания во всем мире отражает массовость инфицирования населения во второй половине XX века, а необходимость обращения за медицинской помощью является следствием поздних осложнений болезни. Таким образом, нередко впервые выявленная хроническая вирусная патология печени диагностируется на стадии некомпенсированного ЦП.

Как известно, ЦП относится к числу значимых факторов, ухудшающих прогноз жизни пациента [1, 2], при этом риск таких исходов как развитие печеночной недостаточности, гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) и смерти, связанной с болезнью печени, составляет 2,9, 3,2 и 2,7% соответственно [3]. Кумулятивные данные по естественному течению хронического гепатита С позволили констатировать, что приблизительно у 16% пациентов в течение 20 лет развивается ЦП [4]. Наряду с этим опубликованы сведения о более высоком кумулятивном риске развития ЦП: примерно 15% в течение 5-летнего периода наблюдения [5]. Следует подчеркнуть разноречивость результатов таких наблюдений, однако накапливаемый клинический опыт позволяет согласиться с последним утверждением. Наиболее частыми причинами, ухудшающими прогноз течения болезни, являются злоупотребление алкоголем и метаболические расстройства, провоцирующие формирование жировой болезни печени. Очевидным является и тот факт, что из-за постепенного старения поколения «беби-бумеров» отмечен существенный рост HCV-индуцированных циррозов и числа осложненных форм заболевания печени [6].

Еще одним следствием указанных процессов является увеличение заболеваемости ГЦК. В противоположность стабильному прогнозу формирования первичного рак печени при хронической HBV-инфекции, рост случаев ГЦК среди лиц с длительной персистенцией HCV-инфекции становится социальным и экономическим бременем на уровне государства в целом [7]. Таким образом, растет и необходимость в проведении трансплантации печени, что, помимо дефицита донорских органов во многих странах мира, влечет за собой немалые финансовые затраты на высокотехнологичную медицинскую помощь [8].

В эпоху интерферона *противовирусная терапия* (ПВТ) была противопоказана подавляющему большинству лиц в листе ожидания трансплантации печени. Лечение с применением интерферонсодержащих схем рассматривалось лишь в том случае, когда сумма баллов не превышала 8 по шкале Чайлда—Пью и 16–17 баллов по шкале MELD (*Model of End-Stage Liver Disease*). Главной целью этиотропной

терапии у таких пациентов было достижение авиреции во избежание повторного инициирования после трансплантации [9]. Существенными ограничивающими факторами в данном случае представлялись высокие риски развития тяжелых нежелательных явлений и низкая вероятность достижения *устойчивого вирусологического ответа* (УВО). Тем не менее, единственная доступная опция до появления препаратов прямого противовирусного действия позволила получить наглядные результаты, демонстрирующие увеличение выживаемости таких пациентов и снижение числа случаев формирования ГЦК [10].

Надежды на увеличение эффективности стандартной терапии совместно с ингибиторами протеаз первых генераций были омрачены результатами постмаркетинговых исследований, продемонстрировавших ухудшение профиля безопасности лечения у больных ЦП. Результаты исследования CUPIC [11] показали, что выбор «тройной» ПВТ в подобных случаях не всегда бывает оправданным. Так, при уровне тромбоцитов менее 100 тыс. и альбумина менее 35 г/л сохраняются ничтожно малые шансы на излечение при высокой вероятности тяжелых осложнений и декомпенсации функции печени. В данном случае вероятность УВО не превышает 12%, а более чем 50% шансы на развитие серьезных осложнений такой схемы лечения не дают оснований даже рассматривать ее в качестве альтернативы.

Появление полностью пероральных безынтерфероновых режимов ПВТ, а также модификация подходов к ее назначению в последние несколько лет дали возможность надеяться на ликвидацию HCV-инфекции во всем мире. Принципиально новая концепция терапии, высокая вероятность излечения, существенное нивелирование таких ограничивающих факторов, как сопутствующая патология, позволили расширить показания для лечения сложной категории больных — лиц с прогрессирующим ЦП в исходе многолетней HCV-инфекции.

Регистрация 3D-терапии на территории РФ в апреле 2015 г., дальнейшая возможность использования этой схемы без рибавирина явилась единственной надеждой на излечение для пациентов с финальной стадией заболевания. Эта схема оказалась той самой «терапией отчаяния», которая на основании результатов регистрационных клинических исследований показала независимость от ранее значимых факторов на частоту достижения УВО, а также продемонстрировала наилучший профиль ее безопасности на стадии компенсированного заболевания печени. В случае нарастания признаков печеночной недостаточности от терапии в режиме 3D рекомендовано воздержаться. Это продиктовано сообщениями о серьезных нежелательных явлениях, повлекших развитие смертельных исходов и необходимость в срочном проведении трансплантации печени [12]. С другой стороны, отсутствие этиотропного лечения для таких больных позволяет прогно-

зировать пессимистический сценарий естественного течения болезни.

Таким образом, клиническая дилемма о необходимости терапевтического вмешательства на поздних стадиях заболевания печени, главным образом у пациентов с ЦП класса В и С по Чайлд–Пью, остается открытой по сей день. Именно поэтому выбор между бездействием в целях безопасности и принятием решения о начале 3D-терапии является очевидным.

## Материал и методы исследования

Противовирусная терапия в 3D-режиме была назначена в сентябре 2015 г. 66 пациентам с субкомпенсированным ЦП в исходе хронического гепатита С (генотип 1b) на основании заключения врачебной комиссии по жизненным показаниям. На момент начала этиотропной терапии у 21 (31,8%) пациента сумма баллов по шкале Чайлда–Пью составила 9, у 11 (16,7%) человек – 8 баллов, у 34 (51,5%) – 7 баллов. Наибольший вклад в формирование печеночной недостаточности у отобранных для лечения пациентов вносили снижение уровня альбумина, гипербилирубинемия и печеночная энцефалопатия.

В группу лечения вошли 26 мужчин и 40 женщин в возрасте от 36 до 68 лет (табл. 1). Пациенты получали 2 таблетки омбитасвира 12,5 мг/паритапревира 75 мг/ритонавира 50 мг один раз в сутки утром и 1 таблетку дасабувира 250 мг 2 раза в сутки (утром и вечером). Кроме того, в соответствии с инструкцией к препарату, всем больным был назначен рибавирин в суточной дозе 1000 мг для пациентов с массой тела менее 75 кг и 1200 мг – с массой тела более 75 кг (в 2 приема). Старт терапии для всех пациентов состоялся в одно и то же время. Планируемая продолжительность лечения для всех пациентов составляла 12 недель. Однако через 4 недели от начала терапии врачебной комиссией было принято решение об отмене рибавирина в силу полученных результатов клинического исследования TURQUOISE-III [13] и с целью повышения безопасности лечения при аналогичных результатах терапии вне зависимости от стадии заболевания. Таким образом, с 5-й недели все пациенты продолжили терапию только препаратами прямого противовирусного действия.

Для оценки эффективности лечения использовался модифицированный ITT (intent-to-treat) анализ (mITT), который включал данные всех пациентов, получивших хотя бы 1 дозу препаратов и у которых удалось оценить итоговую эффективность противовирусной терапии. На основании принципа ITT-анализа, досрочное выбывание пациента по любым причинам, отсутствие или потеря данных рассматривались как неудача лечения. Кроме того, для оценки эффективности противовирусной терапии дополнительно использовался PP (per protocol) анализ, который включал данные всех пациентов,

**Таблица 1**  
Исходные демографические  
и клинико-лабораторные показатели  
пациентов

Параметры	Число пациентов, абс. (%)
Пол:	
мужчины	26 (39,4)
женщины	40 (60,6)
Возрастные группы:	
моложе 50 лет	17 (25,8)
старше 50 лет	49 (74,2)
Индекс массы тела:	
<25 кг/м <sup>2</sup>	20 (30,3)
25–29,9 кг/м <sup>2</sup>	29 (43,9)
≥30 кг/м <sup>2</sup>	17 (25,8)
Полиморфизм гена IL28b:	
CC	15 (22,7)
CT	44 (66,7)
TT	7 (10,6)
Исходная виреmia:	
<800000 МЕ/мл	57 (86,4)
≥800000 МЕ/мл	9 (13,6)
Сумма баллов по шкале Чайлда–Пью:	
7	34 (51,5)
8	11 (16,7)
9	21 (31,8)
Уровень тромбоцитов:	
<50 тыс.	6 (9,1)
50–75 тыс.	13 (19,7)
75–100 тыс.	11 (16,7)
>100 тыс.	36 (54,5)

прошедших 12-недельный курс лечения. Получение лекарственной помощи за счет средств обязательного медицинского страхования, а также мониторинг эффективности и безопасности терапии был проведен в дневных стационарах учреждений здравоохранения Московской области.

Средний срок наблюдения пациентов в гепатологическом отделении МОНИКИ с момента первичного обращения до начала настоящего курса ПВТ составил  $2,8 \pm 1,8$  года. У подавляющего большинства пациентов диагноз ЦП, помимо клинических, лабораторных и инструментальных данных был основан на результатах эластографии печени. Средний показатель плотности печеночной ткани составил  $38,4 \pm 17,1$  кПа. Лишь у 5 (7,6%) пациентов ранее удалось провести пункционную биопсию печени и получить подтверждающие диагноз результаты. Впервые диагностированный ЦП HCV-этиологии в стадии субкомпенсации (Чайлд–Пью В 7–9 бал-

Таблица 2

## Анамнестические характеристики пациентов

Параметры	Число пациентов, абс. (%)
Предшествующая ПВТ:	
ПЭГ-ИФН $\alpha$ + рибавирин	14 (21,2)
ПЭГ-ИФН $\alpha$ + рибавирин + ИП	13 (19,7)
LADR	5 (7,6)
терапии не было	34 (51,5)
Причины неэффективности предшествующей ПВТ:	
«нулевой» ответ	29 (43,9)
рецидив	20 (30,3)
вирусологический прорыв	11 (16,7)
развитие серьезных нежелательных явлений	6 (9,1)
Сопутствующие соматические заболевания:	
ожирение	12 (18,2)
артериальная гипертония	10 (15,1)
сахарный диабет 2 типа	7 (10,6)
ишемическая болезнь сердца	5 (7,6)
автоиммунный гепатит	2 (3,0)
злокачественные новообразования в анамнезе	2 (3,0)
псориаз	2 (3,0)
хроническая почечная недостаточность	2 (3,0)
криоглобулинемический васкулит	1 (1,5)
Сопутствующие заболевания печени:	
алкогольная болезнь печени	7 (10,6)
НАЖБП	6 (9,1)
наследственный гемохроматоз	6 (9,1)
автоиммунный гепатит	2 (3,0)
Наличие проявлений портальной гипертензии:	
ВРВП 1–2 степени	37 (56,1)
ВПВП 3 степени	12 (18,2)
кровотечение в анамнезе	9 (13,6)
лигирование вен пищевода	20 (30,3)
Госпитализация за последние 6 мес. по поводу ухудшения функции печени:	
асцит и печеночная энцефалопатия	11 (16,7)
печеночная энцефалопатия	20 (33,3)
кровотечение из ВРВП	6 (9,1)

лов) выявлен у 42 (63,6%) пациентов. Меньшая часть больных первоначально обращалась за специализированной помощью по поводу компенсированного ЦП, а ухудшение течения заболевания было зафиксировано в процессе наблюдения пациентов. Причинами прогрессирования цирроза, по нашему мнению, могли быть сопутствующие заболевания печени (алкогольная болезнь печени, наследственный гемохроматоз, автоиммунный гепатит, метаболические поражения печени при ожирении и сахарном диабете 2 типа), отягощенный соматический фон (предшествующая полихимиотерапия по поводу зло-

качественных опухолей в анамнезе, сахарный диабет 2 типа, тяжелое течение артериальной гипертонии и псориаза, ишемическая болезнь сердца), возраст пациентов (74,2% лиц старше 50 лет), невозможность назначения ПВТ и/или безуспешность мер предшествующего этиотропного и патогенетического лечения.

Таким образом, 34 (51,5%) пациента ранее не получали ПВТ вовсе, 5 пациентам была назначена интерферонотерапия в режиме LADR ввиду невозможности лечения полнодозовыми схемами, у 14 предшествующий курс стандартной терапии оказался

неэффективным. Остальные 13 больных задолго до начала безынтерферонового лечения получали «тройную» терапию с ингибиторами протеазы 1-го поколения (боцепревир, телапревир). Причинами неэффективности получаемых схем комбинированной ПВТ явились 43,9% случаев отсутствия вирусологического ответа на лечение, 30,3% рецидивов репликации HCV RNA, 16,7% вирусологических прорывов и 9,1% развития серьезных нежелательных явлений (табл. 2).

Невозможность достижения компенсации функции печени была наиболее значимым фактором, ограничивающим повторные курсы ПВТ до появления безынтерфероновой терапии. Более чем 50% больных потребовалось стационарное лечение в предшествующие инициации 3D-терапии 6 мес. Наиболее частыми причинами госпитализации послужило прогрессирование печеночной энцефалопатии (30,3% случаев), формирование ненапряженного асцита (16,7%), а также кровотечение из *варикозно-расширенных вен пищевода* (ВРВП, 9,1% случаев). По итогам предварительного обследования ВРВП до начала 3D-терапии выявлено у 74,2% пациентов, при этом у 30,3% было выполнено их лигирование (табл. 2).

## Результаты исследования

**Оценка эффективности 3D-терапии у пациентов с субкомпенсированным ЦП.** В силу клинических особенностей и тяжести течения заболевания, в процессе проведения ПВТ у части пациентов было принято решение о ее прекращении из-за развития нежелательных явлений, потенциально ухудшающих течение ЦП. Так, зарегистрировать авиремию через 14 дней от начала терапии удалось у 53,8% пациентов (у 35 из 65), быстрый вирусологический ответ достигнут у 79,7% (у 51 из 64 человек, рис. 1). Через 8 недель лечения у всех 62 пациентов, продолжающих на тот момент терапию, HCV RNA обнаружено не было. По итогам лечения оказалось, что лишь 60 пациентов получили полноценный 12-недельный курс терапии. У всех этих больных был получен отрицательный качественный тест на HCV RNA. За третмя пациентами, кому лечение было отменено в целях безопасности, продолжили наблюдение в стандартные сроки контроля ПЦР периода наблюдения. Оказалось, что, несмотря на раннюю отмену терапии — в период от 14 до 30 дней — все они на момент оценки УВО12 и УВО24 достигли излечения. Подобные результаты явились весьма неожиданными, учитывая тяжесть заболевания печени, а именно наличие субкомпенсированного ЦП и невозможность назначения ранее полнодозовых курсов ПВТ.

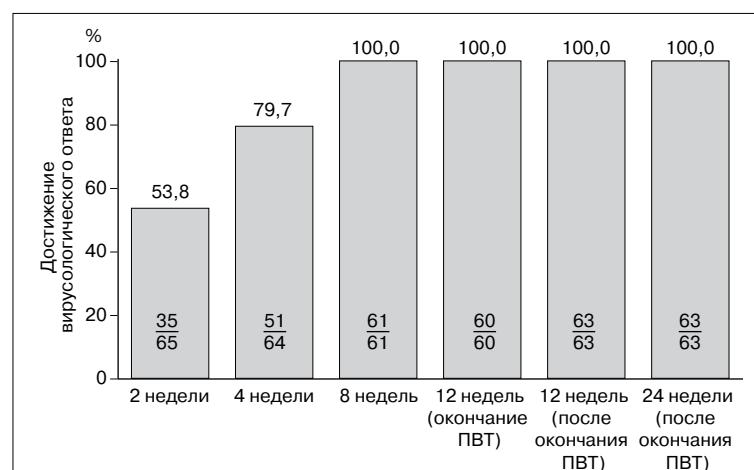


Рис. 1. Оценка вирусной кинетики и итоговой эффективности 3D-терапии у пациентов с субкомпенсированным ЦП (mITT анализ)

Fig. 1. Assessment of virus kinetics and final efficacy of 3D-therapy at subcompensated LC (mITT analysis)

Таким образом, анализ результатов лечения пациентов, завершивших 12-недельный курс терапии ( $n=60$ ) и прервавших ее в ранние сроки ( $n=3$ ), у кого удалось зафиксировать результат через 12 и 24 недели после окончания ПВТ, показал 100% эффективность используемой схемы (рис. 1).

Анализ эффективности терапии согласно назначенному лечению (ITT анализ) с учетом зарегистрированных летальных исходов показал, что 93,9% больных достигли УВО24 (62 пациента из 66, рис. 2).

**Оценка безопасности 3D-терапии у пациентов с субкомпенсированным ЦП.** В процессе проведения ПВТ в режиме 3D у пациентов были зарегистрированы такие нежелательные явления, как тошнота (9,4%), головная боль (14,1%), кожный зуд (13,8%) и появление элементов локальной кожной

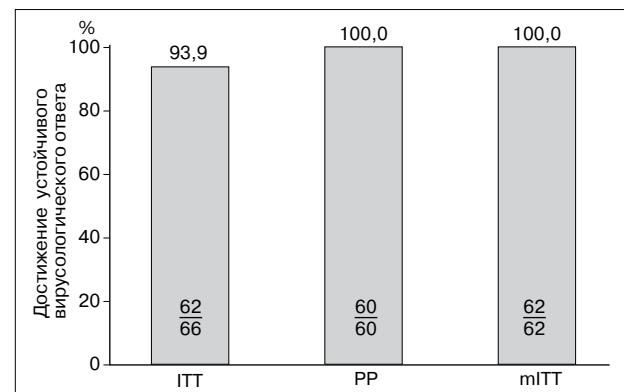


Рис. 2. Итоговая эффективность 3D-терапии у пациентов с субкомпенсированным ЦП  
ITT (intention to treat), PP (per protocol), mITT (modified intention to treat)

Fig. 2. Final efficacy of 3D-therapy at subcompensated LC.

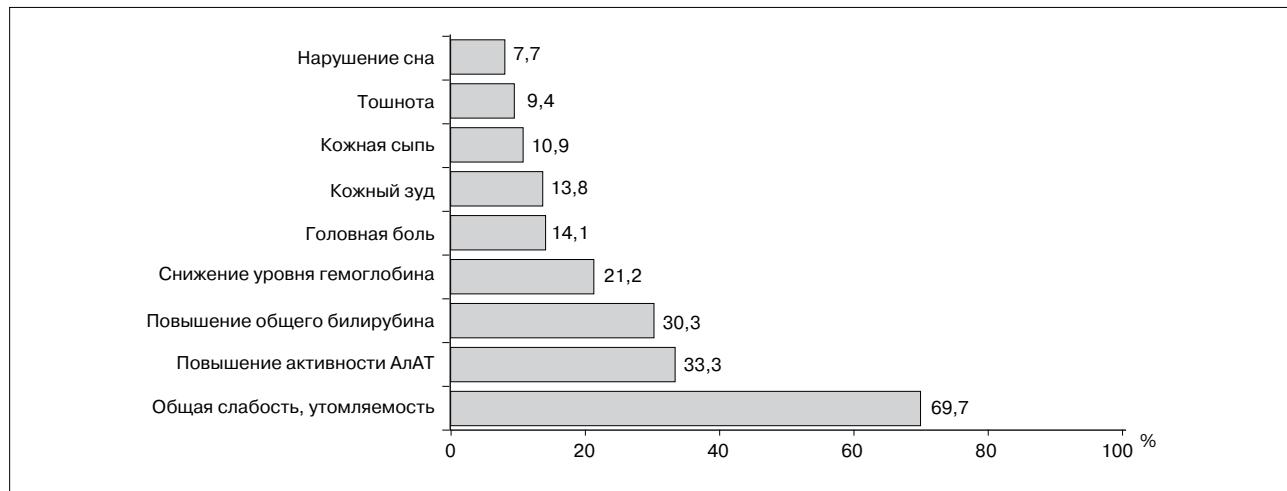


Рис. 3. Частота формирования нежелательного явления на фоне 3D-терапии у пациентов с субкомпенсированным ЦП, %

Fig. 3. Spectrum of symptoms and laboratory changes at 3D-therapy at subcompensated LC

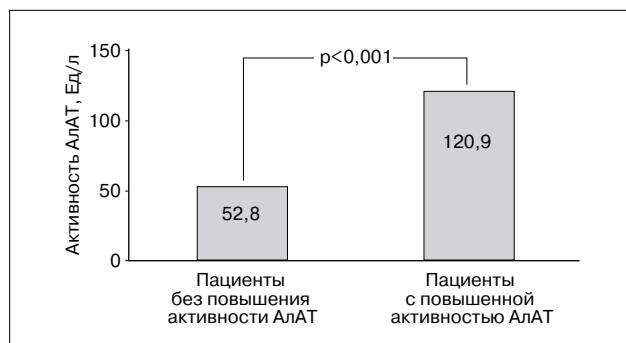


Рис. 4. Различия исходных показателей активности АЛАТ у пациентов без повышения и с повышением показателя в процессе 3D-терапии

Fig. 4. Differences in baseline scores of ALT activity in patients with and without subsequent elevation of the score during 3D-therapy

сыпи (10,9%). Кроме того, 7,7% больных сообщали о появлении бессонницы или, наоборот, о сонливости днем, что могло быть свидетельством наличия или некоторого прогрессирования печеночной энцефалопатии. Наиболее частыми симптомами оказались жалобы на усиление общей слабости и утомляемости (69,7%, рис. 3).

Кроме того, у 14 (21,2%) пациентов отмечено снижение уровня гемоглобина, но не ниже 100 г/л. Анемия была ассоциирована с применением рибавирина в первые 4 недели лечения, поскольку отмена последнего через короткий период времени способствовала минимизации изменений гемоглобина и даже нормализации показателя к 8-й неделе ПВТ.

Особого внимания заслуживают лабораторные отклонения исходного уровня трансаминаз и общего билирубина. Их повышение в процессе лечения отмечено у 33,3% и 30,3% пациентов соответственно (рис. 3). При анализе случаев активизации цито-

лиза обращает на себя внимание краткосрочность этих изменений — у 4 пациентов в течение первых 2 недель, у остальных 18 — до 4 недель, а также отсутствие повышения активности АЛАТ более чем в 5 раз от верхней границы нормы. Оценка факторов, влияющих на данный показатель, позволяет констатировать, что рост уровня АЛАТ был отмечен лишь у тех пациентов, у кого исходные значения трансаминаз были выше среднего значения по группе в целом (в большинстве случаев превышали 100 Ед/л, рис. 4).

Таким образом, кратковременное повышение активности АЛАТ до 5 верхних лимитов нормы ( $120,9 \pm 27,6$  Ед/л) по группе может быть расценено как незначительное и не связанное с гепатотоксичностью используемых препаратов у данной категории больных.

Динамика уровня общего билирубина в процессе проведения безынтерфероновой терапии показала максимальное увеличение этого показателя в среднем на 57,2% к концу 4-й неделе лечения, составив 55,9 мкмоль/л по группе в целом ( $p < 0,001$ ). Через 8 недель терапии было отмечено снижение среднего значения до 30,5 мкмоль/л, а к моменту окончания терапии — до 29,2 мкмоль/л ( $p < 0,001$ , рис. 5). Так, оказалось, что у 18 пациентов превышение уровня этого показателя в первые 4–8 недель не превысило 3-кратного увеличения верхней границы нормы, у 17 — 5-кратного повышения. Двоим пациентам с увеличением уровня билирубина более 10 норм терапия была отменена на 15-й и 31-й день лечения. В целом следует отметить, что с ростом уровня билирубина не было отмечено ухудшений показателей по другим составляющим шкалы Чайлда–Пью.

Очевидным положительным результатом проведенной терапии оказалась динамика лабораторных и инструментальных показателей, характеризующих степень компенсации функции печени у пациен-

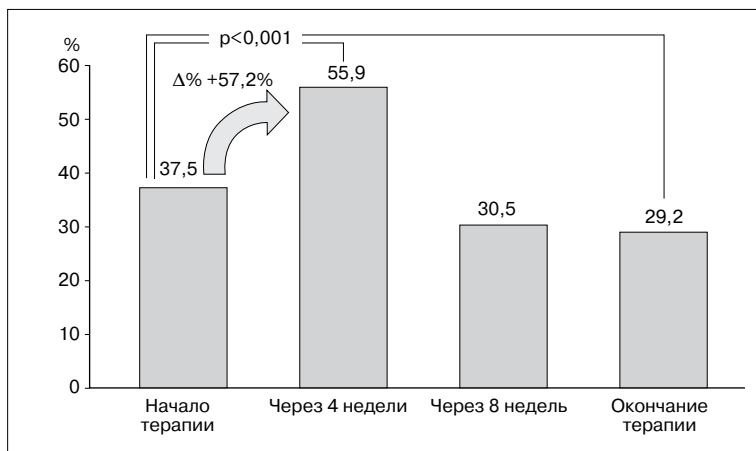


Рис. 5. Динамика уровня общего билирубина, оцененная на разных сроках 3D-терапии пациентов с субкомпенсированым ЦП

Fig. 5. Dynamics of total bilirubin serum level and different terms of 3D – therapy at subcompensated LC

тов до лечения и после констатации УВО. Так, у 21 (33,9%) пациента зафиксировано уменьшение нарушения функции печени по шкале Чайлда–Пью на 3–4 балла, у 35 (56,5%) — уменьшение на 1–2 балла. У 4 (6,5%) больных с отсутствием динамики по шкале Чайлда–Пью процесс восстановления функции печени после успешно проведенного лечения, вероятно, требует более длительного срока. Остальные 2 (3,2%) пациента с приростом количества баллов были включены в лист ожидания трансплантации печени (рис. 6).

Аналогичная оценка динамики лабораторных показателей была проведена по шкале MELD. Улучшение функции печени, оцененное с помощью данной шкалы, было отмечено у 66,1% пациентов, достигших УВО. У 12 (19,4%) человек динамики выявлено не было, тогда как у 9 (14,5%) констатирован негативный результат — прирост баллов по

шкале MELD (рис. 7). Увеличение MELD score на 4 балла по итогам лечения было достигнуто теми же 2 пациентами, которые показали повышение суммы баллов по шкале Чайлда–Пью.

Такие факторы, как тяжесть основного заболевания, наличие осложнений ЦП, возраст пациентов, спектр сопутствующей патологии обусловили и ряд тяжелых нежелательных явлений, зафиксированных в процессе проведения 3D-терапии. 3 случая отмены терапии были связаны с нарастанием декомпенсации функции печени. Также было зарегистрировано 3 летальных исхода после досрочного прекращения лечения и 1 случай смерти в процессе наблюдения.

У пациентки В. 48 лет с сахарным диабетом 2 типа тяжелого течения, морбидным ожирением, криоглобулиномическим васкулитом, тяжелой тромбоцитопенией

(29 тыс./мкл), с тяжестью ЦП 9 баллов по Чайлда–Пью через 7 дней от начала ПВТ появилась желтуха (увеличение общего билирубина с 59 до 375 мкмоль/л) без признаков гемолиза, а также прогрессирование печеночной энцефалопатии. Терапия была отменена через 14 дней, что и привело к обратному развитию декомпенсации функции печени с возвратом к исходным показателям.

Пациент Б. 54 лет с лигированием ВРВП в анамнезе по поводу кровотечения, тяжелой тромбоцитопенией (36 тыс./мкл) на момент начала ПВТ без проявлений геморрагического синдрома, с суммой баллов по Чайлда–Пью 9, а также с сочетанным алкогольным ЦП через 20 дней ПВТ был в экстренном порядке госпитализирован в связи с неадекватным поведением, сменившимся угнетением сознания. ПВТ отменена, симптомы печеночной энцефалопатии устранены в процессе стационарного лечения.

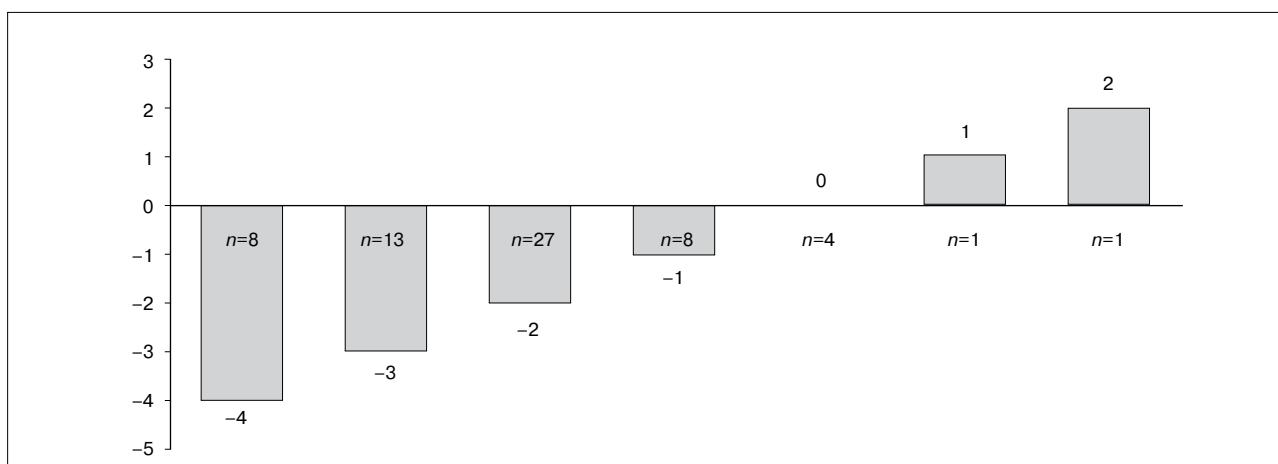


Рис. 6. Динамика суммы баллов по шкале Чайлда–Пью до лечения и через 24 недели после его окончания (n=62)

Fig. 6. Dynamics of Child-Pugh score before treatment and in 24 weeks after termination (n=62)

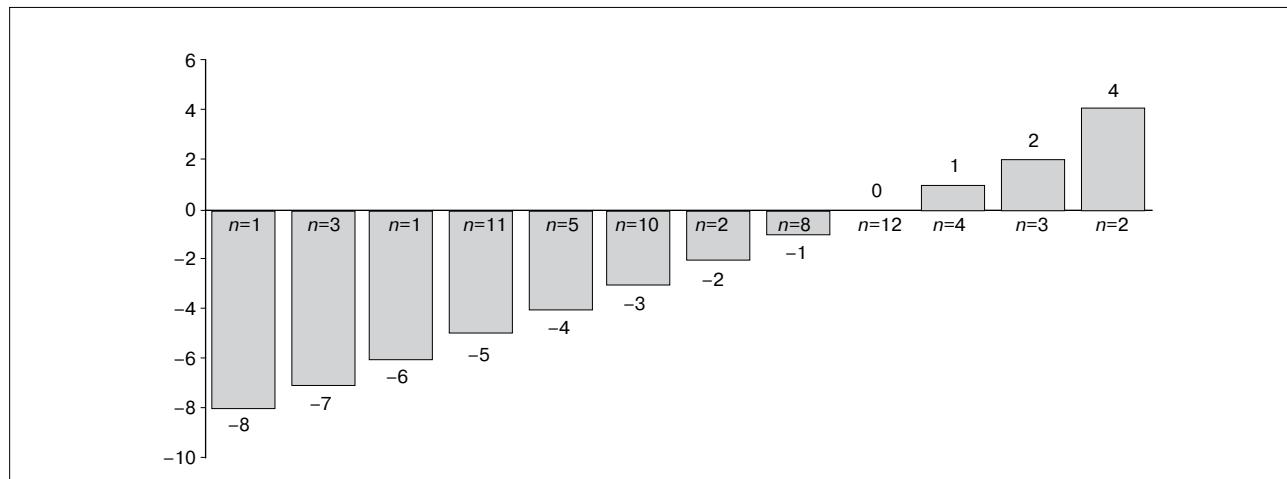


Рис. 7. Динамика суммы баллов по шкале MELD до лечения и через 24 недели после его окончания ( $n=62$ )  
Fig. 7. Dynamics of MELD score before treatment and in 24 weeks after its termination ( $n=62$ )

У пациентки М. 57 лет через 30 дней терапии, также как и в первом случае, обнаружено резкое увеличение уровня билирубина (с 26,8 до 315 мкмоль/л), что стало поводом для отмены лечения. Исходные показатели, полученные при обследовании больной, соответствовали 7 баллам по шкале Чайлда–Пью. В дальнейшем отмечено быстрое разрешение желтухи.

Прогрессирование печеночной энцефалопатии наблюдалось у пациентки К. 68 лет с длительным анамнезом ЦП и частыми госпитализациями. Исходная сумма по шкале Чайлда–Пью составила 9 баллов. ПВТ отменена через 40 дней, при этом существенных изменений лабораторных показателей на фоне проводимой терапии отмечено не было. Несмотря на начатое патогенетическое лечение, через 23-е суток зарегистрирована смерть в результате печечно-комы.

Пациент М. 48 лет с длительным анамнезом заболевания печени, 7 баллов по шкале Чайлда–Пью на старте этиотропной терапии, сопутствующим алкогольным ЦП, ранним сахарным диабетом 2 типа, был госпитализирован через 8 недель ПВТ с фебрильной лихорадкой и подозрением на пневмонию. ПВТ была прекращена. Начатая антибактериальная терапия оказалась малоэффективной, состояние пациента прогрессивно ухудшалось — снижение уровня сывороточного альбумина, присоединение анемии, дыхательной недостаточности, полисерозита. Через 3,5 недели пациент скончался. Причиной летального исхода послужило развитие бактериального эндокардита на фоне дилатационной кардиомиопатии алкогольного генеза без проявлений нарушения кровообращения. Кроме того, не исключен возможный прием алкоголя в процессе ПВТ.

Пациентка П. 63 лет с наличием исходно небольшого количества свободной жидкости в брюшной полости (сумма баллов по шкале Чайлда–Пью 9) через 8,5 недель терапии была госпитализирована с признаками желудочно-кишечного кровотечения.

На протяжении 3 дней кровотечение остановить не удалось, пациентка скончалась. Источником кровотечения оказались язвенные дефекты слизистой оболочки желудка, обусловленные наличием портальной гастропатии.

Еще один летальный исход зарегистрирован через 14 недель после окончания ПВТ в результате развившейся гепатоцеллюлярной карциномы у пациентки З. 54 лет. Больная успешно завершила курс терапии при сохранявшемся незначительном повышении уровня альфа-фетопротеина (до 10,17 МЕ/мл). Исходный статус пациентки составлял 8 баллов по шкале Чайлда–Пью за счет проявлений печеночной энцефалопатии.

## Обсуждение результатов исследования

Появление безинтерфероновых схем лечения хронического гепатита С обозначило грандиозный прорыв на пути преодоления существовавших ранее барьеров в назначении ПВТ «трудной» категории больных. Шансом на излечение при всем многообразии клинических проявлений финальной стадии заболевания печени в исходе HCV-инфекции ранее могли воспользоваться лишь пациенты с компенсированным ЦП и минимальной выраженностью цитопений. Ограничивающим фактором также являлся широкий спектр сопутствующей соматической патологии. Первая зарегистрированная в мире и в России схема без интерферона — 3D-терапия, оказавшаяся долгожданным решением проблемы этиотропного лечения для «сложных» пациентов, позволила расширить границы показаний к ее назначению. Появление этой схемы оказалось долгожданным шансом на выздоровление для пациентов с некомпенсированным ЦП, особенно при неэффективности предшествующих режимов терапии.

В нашей работе ПВТ у пациентов с субкомпенсированным ЦП позволила достичь максимально

высоких результатов даже у тех больных, у кого по причинам безопасности лечение было прервано на ранних сроках (от 14 до 30 дней). Достижение УВО у пациентов вне зависимости от составляющих печеночной недостаточности, наличия традиционных негативных предикторов ответа на ПВТ (возраста, метаболического статуса, сроков достижения ациремии, типа вирусологического ответа на предшествующую ПВТ и др.) позволило сделать вывод об отсутствии абсолютных противопоказаний.

Вместе с тем, на фоне ПВТ и после ее завершения отмечены 3 случая отмены лечения и 4 летальных исхода. Доля серьезных нежелательных явлений в изучаемой группе пациентов составила 10,6%.

Возникает закономерный вопрос, связаны ли подобные результаты с препаратами 3D-терапии и стоит ли платить такую цену за потенциальный эффект? Как известно, наличие некомпенсированного цирроза печени является первостепенным фактором, определяющим прогноз течения заболевания. Поэтому декомпенсация функции печени и сопряженный с ней риск летального исхода у данной категории больных принято считать естественным течением болезни. Обсуждая каждый случай декомпенсации заболевания, в том числе приведшей к смерти пациента, получающего безинтерфероновую терапию, не стоит забывать о более высокой вероятности такого развития событий в отсутствие лечения. Как могло бы развиваться заболевание у пожилой пациентки с очередным эпизодом печеночной энцефалопатии, повлекшей формирование комы и смерть без ПВТ? Нестабильное течение ЦП с 9 баллами по шкале Чайлда–Пью не исключает подобного исхода и без назначенного лечения. В другом случае с аналогичным исходом течение некомпенсированного цирроза печени усугубило наличие алкогольной болезни печени и неблагоприятного соматического статуса в виде сахарного диабета 2 типа и дилатационной кардиомиопатии алкогольного генеза.

Таким образом, инициацию ПВТ в описанных случаях нельзя считать основополагающей причиной декомпенсации функции печени. Отсутствие причинно-следственной связи двух других случаев смертельного исхода на фоне ПВТ не вызывает сомнения: вовремя нераспознанное желудочно-кишечное кро-

вотечение из язвенных дефектов слизистой оболочки желудка на протяжении нескольких дней в первом случае и недиагностированная гепатоцеллюлярная карцинома при нормальном уровне альфа-фетопротеина до начала ПВТ во втором.

Несмотря на описанный спектр нежелательных явлений, частоту возникновения жалоб и лабораторных изменений, терапия ОВВ / РТВ / г ± DSV ± рибавирином у пациентов с субкомпенсированным ЦП оказалась в целом хорошо переносимой. Предположительно негативный вклад в спектр побочных эффектов мог быть обусловлен принимаемым рибавирином на протяжении первых 4 недель лечения. Доля всех нежелательных явлений составила 90,9% в изучаемой когорте больных с субкомпенсированным ЦП. Этот показатель не отличался от результатов по безопасности регистрационных исследований препарата как у пациентов с хроническим гепатитом С (генотип 1) (67–92%) [14, 15], так и у лиц с компенсированным ЦП (90,7–91,8%) [16].

Несмотря на отсутствие прямых показаний к назначению 3D-терапии больным с некомпенсированной функцией печени (Чайлда–Пью В), постмаркетинговые сообщения о нарастании печеночной недостаточности не подтверждают прямую причинно-следственную связь между использованием данной схемы ПВТ и прогрессированием нарушений функции печени [17].

Взгляд на итоги проведенной терапии с другой стороны позволяет сделать выводы о том, что 62 пациентам, вопреки общепринятым отказам в назначении 3D-терапии на стадии некомпенсированного цирроза печени проведенное лечение позволило достичь клиренса HCV. Это значит, что у каждого из них есть немалые шансы как минимум на замедление процессов прогрессирования цирроза печени. Наглядным доказательством этого является уменьшение баллов по шкалам Чайлда–Пью и MELD через 6 мес. после завершения лечения.

Таким образом, ясное понимание негативных перспектив прогрессирования болезни при невысокой вероятности развития осложнений дает основание воспользоваться единственным шансом для спасения жизни пациента. И лишь в этом случае риск может быть оправданным.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

#### Список литературы / References

1. Fattovich, G., Pantalena, M., Zagni, I., Realdi, G., Schalm, S.W., and Christensen, E. Effect of hepatitis B and C virus infections on the natural history of compensated cirrhosis: a cohort study of 297 patients. Am J Gastroenterol. 2002; 97:2886-95.
2. Fattovich, G., Giustina, G., Degos, F., Tremolada, F.,

3. Diodati, G., Almasio P. et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. Gastroenterology. 1997; 112: 463-72.
3. Singal A.G., Volk M.L., Jensen D., Di Bisceglie A.M., and Schoenfeld P.S. A sustained viral response is associated with reduced liver-related morbidity and mortality in patients with hepatitis C virus. Clin Gastroenterol Hepatol. 2010; 8: 280-8.

4. *Thein H.H., Yi Q., Dore G.J. and Krahm M.D.* Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. *Hepatology*. 2008; 48: 418-31.
5. *Butt A.A., Yan P., Lo Re V. 3rd, Rimland D., Goetz M.B., Leaf D.* et al. Liver fibrosis progression in hepatitis C virus infection after seroconversion. *JAMA Intern Med.* 2015; 175: 178-85.
6. *Davis G.L., Alter M.J., El-Serag H., Poynard T., and Jennings L.W.* Aging of hepatitis C virus (HCV)-infected persons in the United States: a multiple cohort model of HCV prevalence and disease progression. *Gastroenterology*. 2010; 138: 513-21.
7. *Waziry R., Grebely J., Amin J., Alavi M., Hajarizadeh B., George J., Matthews GV., Law M., Dore GJ.* Trends in hepatocellular carcinoma among people with HBV or HCV notification in Australia (2000-2014). *J Hepatol.* 2016 Aug 26. pii: S0168-8278(16)30442-1. doi: 10.1016/j.jhep.2016.08.010.
8. *Kanwal F., Hoang T., Kramer J.R., Asch S.M., Goetz M.B., Zeringue A.* et al. Increasing prevalence of HCC and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Gastroenterology*. 2011; 140: 1182-8.
9. *Forns X., Garcia-Retortillo M., Serrano T., Feliu A., Suarez F., de la Mata M.* et al. Antiviral therapy of patients with decompensated cirrhosis to prevent recurrence of hepatitis C after liver transplantation. *J Hepatol.* 2003; 39: 389-96.
10. *Iacobellis A., Siciliano M., Perri F., Annicchiarico B.E., Leandro G., Caruso N.* et al. Peginterferon alfa-2b and ribavirin in patients with hepatitis C virus and decompensated cirrhosis: a controlled study. *J Hepatol.* 2007; 46:206-12.
11. *Hézode C., Fontaine H., Dorival C.* et al. CUPIC Study Group. Effectiveness of telaprevir or boceprevir in treatment-experienced patients with HCV genotype 1 infection and cirrhosis. *Gastroenterology*. 2014;147(1):132-42.
12. *Ferenci P.* Treatment of hepatitis C in difficult-to-treat patients. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015 May;12(5):284-92.
13. *Feld J.J., Moreno C., Trinh R., Tam E., Bourgeois S., Horsmans Y., Elkhashab M., Bernstein D.E., Younes Z., Reindollar R.W., Larsen L., Fu B., Howieson K., Polepally A.R., Pangerl A., Shulman N.S., Poordad F.* Sustained virologic response of 100% in HCV genotype 1b patients with cirrhosis receiving ombitasvir/paritaprevir/r and dasabuvir for 12weeks. *J Hepatol.* 2016 Feb;64(2):301-7. doi: 10.1016/j.jhep.2015.10.005. Epub 2015 Oct 22.
14. *Ferenci P., Bernstein D., Lalezari J., Cohen D., Luo Y., Cooper C.* et al. PEARL-III Study; PEARL-IV Study. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. *N Engl J Med.* 2014 May 22;370(21):1983-92.
15. *Zeuzem S., Jacobson I.M., Baykal T., Marinho R.T., Poordad F., Bourlière M., Sulkowski M.S., Wedemeyer H., Tam E., Desmond P., Jensen D.M., Di Bisceglie A.M., Varunok P., Hassanein T., Xiong J., Pilot-Matias T., DaSilva-Tillmann B., Larsen L., Podsdaleck T., Bernstein B.* Retreatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med.* 2014 Apr 24;370(17):1604-14. doi: 10.1056/NEJMoa1401561. Epub 2014 Apr 10.
16. *Poordad F., Hezode C., Trinh R., Kowdley K.V., Zeuzem S., Agarwal K., Schiffman M.L., Wedemeyer H., Berg T., Yoshida E.M., Forns X., Lovell S.S., Da Silva-Tillmann B., Collins C.A., Campbell A.L., Podsdaleck T., Bernstein B.* ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. *N Engl J Med.* 2014 May 22;370(21):1973-82. doi: 10.1056/NEJMoa1402869. Epub 2014 Apr 11.
17. US Food and Drug Administration Drug Safety Communication: FDA warns of serious liver injury risk with hepatitis C treatments Vickira Pak and Technivie. Available at: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm468634.htm> (accessed 17 April 2016). European Medicines Agency (EMA) Committee for medicinal products for human use (CHMP) assessment report. Viekirax. International non-proprietary name: ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Procedure No. EMEA/H/C/003839/0000. Available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Public\\_assessment\\_report/human/003839/WC500183999.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/003839/WC500183999.pdf) (accessed 17 April 2016). European Medicines Agency (EMA) Committee for medicinal products for human use (CHMP) assessment report. Exviera. International non-proprietary name: dasabuvir. Procedure No. EMEA/H/C/003837/0000. Available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Public\\_assessment\\_report/human/003837/WC500182235.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/003837/WC500182235.pdf) (accessed 17 April 2016).

# Влияние синдрома избыточного бактериального роста и системного воспаления на абдоминальную гемодинамику у больных циррозом печени

Р.В. Масленников, М.А. Татаркина, М.В. Маевская, Ч.С. Павлов,  
М.С. Жаркова, В.Т. Ивашкин

*ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, г. Москва, Российской Федерации*

## **The impact of bacterial overgrowth syndrome and systemic inflammation on abdominal hemodynamics in liver cirrhosis**

R.V. Maslennikov, M.A. Tatarkina, M.V. Mayevskaya, Ch.S. Pavlov,  
M.S. Zharkova, V.T. Ivashkin

*Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation*

**Цель исследования.** Изучить влияние *синдрома избыточного бактериального роста* (СИБР) в тонкой кишке и системного воспаления на кровоток по непарным сосудам брюшной полости у больных циррозом печени (ЦП).

**Материал и методы.** В исследование включены 50 больных ЦП и 15 клинически здоровых лиц контрольной группы. У всех были проведены определение СИБР с использованием водородного дыхательного теста с лактулозой, уровня С-реактивного белка в плазме крови и дуплексное сканирование непарных сосудов брюшной полости с определением их диаметра, линейной и объемной скоростей кровотока, а для артерий — также индекса резистивности.

**Результаты.** Расширение артерий желудка и кишечника и рост кровотока по ним при ЦП наблюдаются только при наличии СИБР. У больных ЦП без СИБР показатели гастроинтестинального кровотока практически не отличаются от показателей клинически здоровых лиц.

Развитие СИБР при ЦП ассоциировано с более частым развитием асцита ( $OR=3,15$ ) и варикозного

**Aim of investigation.** To evaluate the impact of small intestinal bacterial overgrowth syndrome (SIBO) and systemic inflammation on blood flow at impar abdominal blood vessels in patients with liver cirrhosis (LC).

**Material and methods.** Original investigation included overall 50 patients with LC and 15 clinically healthy patients that constituted a control group. All patients underwent lactulose hydrogen breath test for the presence of SIBO, test for serum C-reactive protein and ultrasound duplex scanning of impar abdominal blood vessels with assessment of the diameter, linear and volume blood flow velocity (for arteries resistant index was calculated as well).

**Results.** Dilation of the stomach and intestinal arteries and increased perfusion in them was present only in the cases with SIBO. In LC patients without SIBO gastrointestinal blood flow scores did not differ significantly from those in generally healthy patients.

SIBO development at LC was associated with high rate of ascites ( $OR=3.15$ ) and the presence of 3rd grade esophageal varices ( $OR=4.99$ ). The blood flow in splenic artery and vein at LC had almost no relation to the

**Масленников Роман Вячеславович** – аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: mmmm00@yandex.ru  
**Maslennikov Roman V.** – postgraduate student, Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, Sechenov University. Contact information: mmmm00@yandex.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya St. 1, bld 1.

Поступила: 15.05.2017 / Received: 15.05.2017

расширения вен пищевода 3-й степени (OR=4,99). Кровоток по селезеночной артерии и вене, а также выраженность спленомегалии и гиперспленизма при ЦП практически не зависят от наличия СИБР.

**Заключение.** Развитие СИБР при ЦП приводит к расширению артерий желудка и кишечника, что влечет за собой рост портального кровотока и способствует развитию асцита и варикозного расширения вен пищевода. Селезеночный кровоток при ЦП не зависит от наличия СИБР, поэтому СИБР практически не влияет на выраженную спленомегалию и гиперспленизм.

**Ключевые слова:** цирроз печени, избыточный бактериальный рост, системная воспалительная реакция, бактериальная транслокация, портальный кровоток, мезентериальный кровоток.

**Для цитирования:** Масленников Р.В., Татаркина М.А., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Жаркова М.С., Ивашин В.Т. Влияние синдрома избыточного бактериального роста и системного воспаления на абдоминальную гемодинамику у больных циррозом печени. Рес журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2017; 27(4):52-61.

DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-4-52-61

presence of SIBO. Splenomegaly and hypersplenism degrees at LC demonstrated almost no relation to SIBO as well.

**Conclusion.** Development of SIBO at LC leads to dilation of the stomach and intestinal arteries followed by increase of portal blood flow and promotes development of ascites and esophageal varicose veins. Splenic blood flow at LC does not depend to SIBO development, therefore SIBO almost does not affect severity of splenomegaly and hypersplenism.

**Key words:** liver cirrhosis, bacterial overgrowth, systemic inflammatory response, bacterial translocation, portal blood flow, mesenteric blood flow.

## Введение

Изменения гемодинамики при *циррозе печени* (ЦП) впервые описаны более 60 лет назад [1, 2]. Авторы наблюдали у больных ЦП увеличение сердечного выброса и объема циркулирующей крови, а также снижение артериального давления и общего периферического сосудистого сопротивления. В основе этих изменений, как полагают, лежит расширение сосудов, преимущественно внутренних органов. Так, при ЦП было описано увеличение диаметра верхней брыжеечной и селезеночной артерий и объемной скорости кровотока в них [3, 4], а также снижение индекса резистивности верхней брыжеечной артерии, что свидетельствовало о расширении артериол ее бассейна [5, 6]. Точный патогенез этих изменений неизвестен [7].

В последнее время в патогенезе системных осложнений ЦП большое внимание уделяют феномену *бактериальной транслокации* (БТ) — проникновению бактерий из содержимого кишечника в его стенку, мезентериальные лимфатические узлы, портальный и системный кровоток [8, 9]. Предполагают, что БТ приводит к развитию системного воспаления, проявляющегося, среди прочего, системной вазодилатацией, которая и запускает каскад гемодинамических изменений при ЦП [10]. Одним из факторов, способствующих БТ при ЦП, является *избыточный бактериальный рост* (СИБР) в тонкой кишке [11]. Опубликован ряд работ, в которых изучали

**For citation:** Maslennikov R.V., Tatarkina M.A., Mayevskaya M.V., Pavlov Ch.S., Zharkova M.S., Ivashkin V.T. The impact of bacterial overgrowth syndrome and systemic inflammation on abdominal hemodynamics in liver cirrhosis. Ross z gastroenterol hepatol koloproktol 2017; 27(4):52-61.

DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-4-52-61

влияние СИБР на течение ЦП [12–21], однако ни в одной из них не описано влияние СИБР на кровоток по непарным сосудам брюшной полости.

В соответствии с изложенным была сформулирована **цель** настоящего научного исследования — изучить влияние СИБР на кровоток по непарным сосудам брюшной полости у больных ЦП.

Для достижения этой цели поставлены следующие задачи:

- изучить особенности кровотока по основным непарным сосудам брюшной полости у больных ЦП;
- определить роль СИБР в изменении показателей кровотока по основным непарным сосудам брюшной полости у больных ЦП;
- уточнить, влияет ли СИБР на развитие системной воспалительной реакции при ЦП;
- определить, зависит ли кровоток по основным непарным сосудам брюшной полости от степени выраженности системной воспалительной реакции;
- установить, влияет ли СИБР на развитие симптомов портальной гипертензии (асцит, *варикозное расширение вен пищевода* — ВПВП, спленомегалия, гиперспленизм).

## Материал и методы исследования

В исследование были включены 50 больных ЦП и 15 клинически здоровых лиц. Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

В исследование включали больных с гистологически подтвержденным ЦП. При наличии злокачественного новообразования, сахарного диабета или внепеченочного воспалительного заболевания больных исключали из исследования. Степень компенсации ЦП оценивали по шкале Child–Pugh [22]: компенсированный ЦП – класс А, декомпенсированный ЦП – классы В и С.

Всем больным были проведены стандартные биохимические, коагулологические и гематологические тесты, выполнено ультразвуковое исследование органов брюшной полости и забрюшинного пространства.

С целью определения СИБР применяли дыхательный водородный тест [23] с использованием аппарата GASTROLYZER (производитель – фирма «Bedfont», Великобритания). В соответствии с инструкцией производителя больной принимал натощак внутрь 15 мл 66,7% раствора лактулозы (содержит 10 мл вещества, растворенной в 400 мл воды без газа), тест выполняли в течение 2 ч, его считали положительным при повышении концентрации водорода в выдыхаемом воздухе на 12 рм за время выполнения теста.

В качестве маркера системной воспалительной реакции использовали *C*-реактивный белок (СРБ), уровень которого определяли иммунотурбидиметрическим методом с помощью автоматического анализатора «Dimension RxL» (Siemens) в соответствии с инструкцией производителя.

Известно, что кровь в портальную систему поступает от непарных органов брюшной полости, которые снабжаются кровью следующими артериями: чревным стволом (печень, желудок, селезенка, верхние части двенадцатиперстной кишки – ДПК и поджелудочной железы – ПЖ), верхней брыжеечной (нижние части ДПК и ПЖ, тощая и подвздошная кишка, большая часть толстой кишки) и нижней брыжеечной (дистальная часть

толстой кишки) артериями. При этом вклад последней артерии в мезентериальный кровоток невелик и ее трудно визуализировать при эхографическом исследовании. Чревный ствол практически сразу делится на несколько ветвей, среди которых особую роль играют собственная печеночная артерия, которая снабжает кровью печень и не участвует в формировании портального кровотока, и селезеночная артерия, по которой кровь поступает в селезенку.

Дуплексное сканирование воротной и селезеночной вен, а также собственной печеночной, верхней брыжеечной и селезеночной артерий и чревного ствола проводили утром натощак в положении пациента лежа на спине во время непродолжительной задержки дыхания на высоте вдоха. Исследование выполнял опытный сертифицированный специалист в соответствии с принятой методикой [26]. Селезеночную вену исследовали в области ворот селезенки.

Для вен определяли: внутренний диаметр и *максимальную линейную скорость* (МаксЛС) кровотока. Далее рассчитывали *среднюю линейную скорость* ( $\text{СрЛС} = \text{МаксЛС} \times 0,57$  [24]) кровотока и *объемную скорость* ( $\text{ОбС} = \text{СрЛС} \times \text{площадь сечения сосуда} \times 60$ ) кровотока. Площадь сечения сосуда определяли по формуле площади круга  $[\pi \times (\text{диаметр})^2/4]$ . Для артерий определяли: внутренний диаметр, пиковую МаксЛС и *конечную диастолическую скорость* (КДС).

Далее рассчитывали *индекс резистентности* [индекс резистивности; ИР = (МаксЛС – КДС)/МаксЛС], отражающий гидродинамическое сопротивление в сосудах бассейна исследуемой артерии. Ввиду плохой воспроизведимости допплеровского эхоспектра с артерий у больных ЦП, усредненную по времени СрЛС кровотока рассчитывали не интегрированием спектра, а по формуле:  $\text{СрЛС} = [(\text{МаксЛС} + 2 \times \text{КДС})/3] \times 0,62$  [25]. Минутный кровоток в артериях вычис-

Основные характеристики лиц, включенных в исследование

Показатель	Здоровые лица (n=15)	Больные ЦП (n=50)	p
Возраст, годы	46,7±7,7	48,9±12,9	0,541
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	26,2±4,5	25,0±3,4	0,278
Пол, мужчины/женщины	6/9	24/26	0,789

Таблица 1

Основные характеристики включенных в исследование больных ЦП с СИБР и без СИБР

Показатель	СИБР(+) (n=26)	СИБР(–) (n=24)	p
Возраст, годы	49,1±12,9	48,7±13,3	0,904
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	25,2±4,2	24,7±3,2	0,636
Пол, мужчины/женщины	13/13	11/13	0,785
Тяжесть ЦП, баллы по Child–Pugh	8,31±2,40	7,83±2,14	0,465

Таблица 2

Таблица 3

Основные гемодинамические показатели внутрибрюшных сосудов  
у клинически здоровых лиц и больных ЦП

Сосуд	Показатель	Клинически здоровые лица (n=15)	Больные ЦП (n=50)	p
Воротная вена	Диаметр, мм	<b>11,2±0,8</b>	<b>13,1±2,7</b>	<b>&lt;0,001</b>
	МаксЛС, м/с	<b>23,1±4,0</b>	<b>16,7±6,0</b>	<b>&lt;0,001</b>
	СрЛС, м/с	<b>13,2±2,3</b>	<b>9,3±4,0</b>	<b>&lt;0,001</b>
	Кровоток, мл/мин	<b>781,1±158,2</b>	<b>828,3±485,1</b>	0,391
Селезеночная вена	Диаметр, мм	<b>7,3±1,5</b>	<b>11,4±2,3</b>	<b>&lt;0,001</b>
	МаксЛС, м/с	19,5±5,0	18,0±4,6	0,660
	СрЛС, м/с	11,1±2,9	10,3±2,6	0,635
	Кровоток, мл/мин	<b>290,4±136,7</b>	<b>674,8±403,2</b>	<b>&lt;0,001</b>
Верхняя брыжеечная артерия	Диаметр, мм	<b>5,7±0,6</b>	<b>6,2±1,0</b>	<b>0,049</b>
	МаксЛС, м/с	130,6±32,4	133,6±42,6	0,694
	СрЛС, м/с	55,3±15,0	58,1±19,3	0,683
	ИР	0,86±0,05	0,85±0,05	0,383
	Кровоток, мл/мин	<b>529,7±207,2</b>	<b>688,1±342,9</b>	<b>0,039</b>
Чревный ствол	Диаметр, мм	<b>5,9±0,5</b>	<b>6,7±1,1</b>	<b>0,005</b>
	МаксЛС, м/с	117,5±26,1	142,1±56,4	0,279
	СрЛС, м/с	36,7±7,8	44,2±19,9	0,392
	ИР	0,74±0,04	0,76±0,07	0,208
	Кровоток, мл/мин	<b>591,0±127,2</b>	<b>1009,7±688,1</b>	<b>0,018</b>
Селезеночная артерия	Диаметр, мм	5,1±0,8	5,8±1,4	0,080
	МаксЛС, м/с	<b>65,2±17,8</b>	<b>83,4±25,5</b>	<b>0,008</b>
	СрЛС, м/с	<b>21,9±5,0</b>	<b>28,1±9,6</b>	<b>0,025</b>
	ИР	0,67±0,08	0,70±0,06	0,342
	Кровоток, мл/мин	<b>271,2±107,4</b>	<b>498,5±339,6</b>	<b>0,009</b>
Собственная печеночная артерия	Диаметр, мм	3,7±0,6	3,5±0,7	0,185
	МаксЛС, м/с	55,0±18,4	55,9±16,5	0,892
	СрЛС, м/с	17,9±6,1	18,0±7,1	0,707
	ИР	<b>0,71±0,05</b>	<b>0,76±0,05</b>	<b>&lt;0,001</b>
	Кровоток, мл/мин	119,3±70,2	108,0±61,3	0,879

ляли по тем же формулам, что и в венах. Все линейные скорости определяли с поправкой на угол сканирования.

Статистический анализ полученных данных проводили с помощью программы STATISTICA 10 (StatSoft Inc., США). Результаты представлены в виде оценки среднего ( $m$ ) и среднего квадратического отклонения ( $\sigma$ ):  $m \pm \sigma$ . В других случаях концентрация СРБ представлена в виде межквартильного размаха. Ввиду того что часть показателей не была нормально распределена, при сравнении групп использовали непараметрический критерий Манна–Уитни. При сравнении долей использовали точный тест Фишера. Значимость оценивали как вероятность совершить ошибку первого рода ( $p$ ):  $p \leq 0,05$  считали значимым.

## Результаты исследования

Включенные в исследование больные ЦП и клинически здоровые лица были сравнимы по возрасту, индексу массы тела (ИМТ) и полу (табл. 1). ЦП был компенсированным (класс А по Child–Pugh) у 19 больных, декомпенсированным – у 31 больного, в том числе класса В у 19, класса С у 12 больных.

СИБР был выявлен у 26 (52%) больных ЦП, которые составили группу СИБР(+), в отличие от больных ЦП без СИБР, вошедших в группу СИБР(–). Больные из групп СИБР(+) и СИБР(–) также были сравнимы по возрасту, ИМТ, полу и тяжести ЦП (табл. 2). СИБР был выявлен у 52,6% (10 из 19) больных компенсированным ЦП и у 51,6% (16 из 31) больных деком-

Таблица 4

Основные гемодинамические показатели внутрибрюшных сосудов у больных ЦП без СИБР, ЦП с СИБР и клинически здоровых лиц (группа К)

Сосуд	Показатель	СИБР(–) (n=24)	СИБР(+) (n=26)	K (n=15)	p, СИБР(+) vs СИБР(–)	p, K vs СИБР(–)	p, K vs СИБР(+)
Воротная вена	Диаметр, мм	12,9±2,3	13,2±3,0	11,2±0,8	0,751	<b>0,001</b>	<0,001
	МаксЛС, м/с	14,3±3,2	19,0±7,1	23,1±4,0	<b>0,015</b>	<0,001	<b>0,023</b>
	СрЛС, м/с	8,2±1,9	10,4±5,0	13,2±2,3	<b>0,016</b>	<0,001	<b>0,023</b>
	Кровоток, мл/мин	648,7±266,8	994,0±579,9	781,1±158,2	<b>0,025</b>	<b>0,022</b>	0,547
Селезеночная вена	Диаметр, мм	10,9±2,0	11,8±2,5	7,3±1,5	0,349	<0,001	<0,001
	МаксЛС, м/с	17,7±3,5	18,5±5,8	19,5±5,0	0,937	0,598	0,837
	СрЛС, м/с	10,1±2,0	10,5±3,3	11,1±2,9	0,460	0,558	0,837
	Кровоток, мл/мин	580,4±245,5	793,9±524,9	290,4±136,7	0,291	<0,001	<0,001
Верхняя брыжеечная артерия	Диаметр, мм	5,7±0,9	6,7±0,9	5,7±0,6	<b>&lt;0,001</b>	0,939	<b>0,001</b>
	МаксЛС, м/с	142,2±43,0	125,6±41,4	130,6±32,4	0,075	0,212	0,640
	СрЛС, м/с	60,3±19,3	56,1±19,4	55,3±15,0	0,275	0,352	0,883
	ИР	0,86±0,06	0,83±0,04	0,86±0,05	<b>0,013</b>	0,831	0,192
	Кровоток, мл/мин	605,7±216,5	757,8±413,1	529,7±207,2	0,309	0,112	<b>0,040</b>
Чревный ствол	Диаметр, мм	6,3±1,0	7,1±1,0	5,9±0,5	<b>0,018</b>	0,152	<0,001
	МаксЛС, м/с	137,9±52,5	146,2±60,9	117,5±26,1	0,546	0,502	0,212
	СрЛС, м/с	42,5±18,0	45,9±22,0	36,7±7,8	0,846	0,415	0,484
	ИР	0,76±0,05	0,76±0,08	0,74±0,04	0,927	0,091	0,578
	Кровоток, мл/мин	815,1±382,4	1188,1±850,5	591,0±127,2	0,216	0,080	<b>0,016</b>
Селезеночная артерия	Диаметр, мм	5,8±1,6	5,9±1,3	5,1±0,8	0,931	0,270	<b>0,046</b>
	МаксЛС, м/с	88,5±26,3	78,8±24,4	65,2±17,8	0,330	<b>0,004</b>	0,059
	СрЛС, м/с	29,9±10,0	26,4±9,2	21,9±5,0	0,172	<b>0,010</b>	0,142
	ИР	0,69±0,07	0,70±0,04	0,67±0,08	0,931	0,658	0,221
	Кровоток, мл/мин	527,6±386,0	471,7±295,7	271,2±107,4	0,519	<b>0,009</b>	<b>0,040</b>
Собственная печеночная артерия	Диаметр, мм	3,4±0,5	3,7±0,8	3,7±0,6	0,198	<b>0,047</b>	0,640
	МаксЛС, м/с	51,2±15,6	60,5±16,4	55,0±18,4	<b>0,044</b>	0,618	0,449
	СрЛС, м/с	15,6±5,0	20,4±8,2	17,9±6,1	<b>0,021</b>	0,282	0,700
	ИР	0,76±0,06	0,75±0,04	0,71±0,05	0,419	<b>0,002</b>	<0,001
	Кровоток, мл/мин	81,3±25,9	134,6±74,3	119,3±70,2	<b>0,003</b>	0,124	0,212
Гастропанкреатодуodenальный кровоток, мл/мин		206,2±403,4	581,8±608,0	200,6±129,3	<b>0,028</b>	0,634	0,006

пенсионеренным ЦП. Разница была статистически не значима ( $p=1,000$ ).

У больных ЦП, как и по данным проведенных ранее исследований [26], диаметр воротной вены был больше, а ЛС кровотока меньше, чем у клинически здоровых лиц, при этом различия ОбС кровотока были незначимыми. В селезеночной вене ЛС кровотока значимо не изменялась, что при увеличении ее диаметра приводило к росту объемного кровотока. Как и было описано ранее [3, 4], у больных ЦП был увеличен диаметр селезеночной и верхней брыжеечной артерий, причем в первой был также увеличен линейный кровоток, что приводило к росту объемного кровотока

по данным сосудам. Снижение ИР верхней брыжеечной артерии в общей группе больных ЦП было статистически не значимо. Диаметр чревного ствола и объемный кровоток по нему также были увеличены, но его ИР практически не отличался от такового у здоровых лиц. Интересно отметить, что диаметр и кровоток по собственной печеночной артерии у больных ЦП статистически не отличались от показателей клинически здоровых лиц, а ИР был достоверно выше (табл. 3).

Выявленное у больных ЦП увеличение диаметра воротной вены не зависело от наличия СИБР. Изменения ЛС кровотока по воротной вене были в большей степени выражены у больных ЦП без

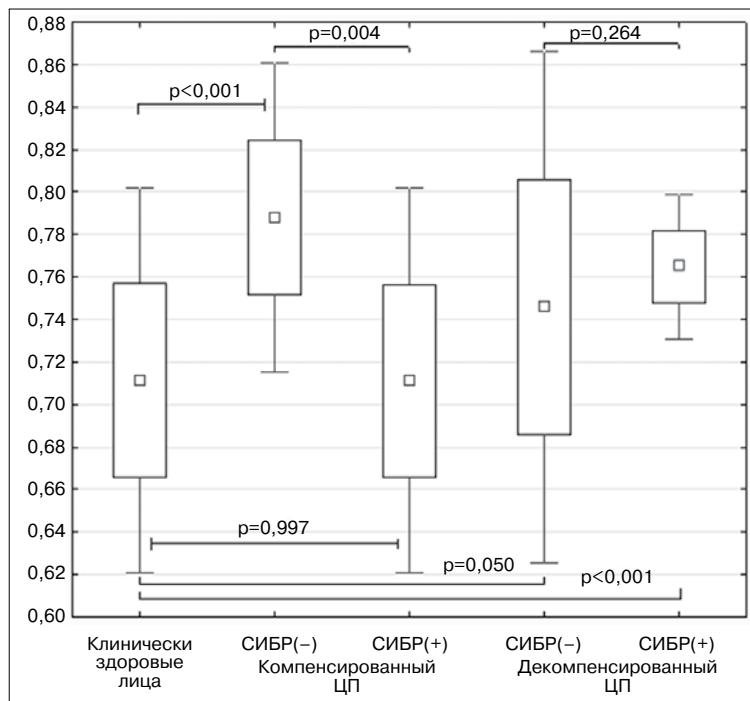


Рис. 1. Индекс резистивности ( $m \pm \sigma \pm 2\sigma$ ) собственной печеночной артерии у больных ЦП в зависимости от степени компенсации ЦП и наличия СИБР

Fig. 1. Specific resistance index ( $m \pm \sigma \pm 2\sigma$ ) of proper hepatic artery at LC according to the stage of LC compensation and in the presence of SIBO

СИБР, т.е. сами по себе ЦП и СИБР влияли на ЛС кровотока по воротной вене разнонаправленно: ЦП снижал, СИБР увеличивал.

У больных ЦП без СИБР ЛС кровотока была ниже, чем у здоровых лиц, но при этом объемный кровоток из-за большего диаметра сосуда значимо не различался. Тем не менее объемный кровоток по воротной вене у больных ЦП с СИБР был выше, чем у здоровых лиц, чего не наблюдалось у больных с ЦП без СИБР (табл. 4).

Изменения кровотока по селезеночной вене и селезеночной артерии у больных ЦП не зависели от наличия СИБР.

Диаметр верхней брыжеечной артерии и объемный кровоток по ней были увеличены только у больных ЦП с СИБР. У больных ЦП без СИБР и лиц из группы контроля значимых различий по этим показателям не наблюдалось. Интересно отметить, что ИР верхней брыжеечной артерии, который в общей группе больных ЦП статистически значимо не отличался от показателя у клинически здоровых лиц, у больных ЦП с СИБР был достоверно ниже, а у больных ЦП без СИБР практически не отличался от такового в группе контроля.

Диаметр чревного ствола и объемный кровоток по нему также значимо отличались от показателей клинически здоровых лиц только у больных ЦП с СИБР. Чревный ствол снабжает кровью печень, селезенку, желудок, часть ПЖ и ДПК.

Объем артериальной крови, поступающей к печени и селезенке, можно определить прямо (кровоток по собственной печеночной и селезеночной артериям). Гастропанкреатодуodenальный кровоток (объем крови, притекающей по чревному стволу к желудку, ПЖ и ДПК) рассчитывают, вычитая кровоток по собственной печеночной и селезеночной артериям из кровотока по чревному стволу. У больных ЦП без СИБР по сравнению с клинически здоровыми лицами незначимо снижен печеночный кровоток, значительно повышен селезеночный кровоток и практически не изменяется гастропанкреатодуodenальный кровоток. Именно увеличение селезеночного кровотока у этих больных приводит к незначимому увеличению кровотока через чревный ствол. При развитии СИБР у больных ЦП значительно растет гастропанкреатодуodenальный и печеночный кровоток, но практически не изменяется селезеночный кровоток. Таким образом, увеличение кровотока через чревный ствол у больных ЦП без СИБР связан с ростом селезеночного кровотока, а еще большее его увеличение у больных ЦП с СИБР – прежде всего с ростом гастропанкреатодуodenального кровотока.

Увеличение ИР собственной печеночной артерии при ЦП не зависело от наличия СИБР, однако только у больных ЦП с СИБР наблюдалось увеличение ЛС и ОбС кровотока по данному сосуду. Интересно отметить, что у больных компенсированным ЦП при развитии СИБР ИР этого сосуда снижался с  $0,79 \pm 0,04$  до  $0,71 \pm 0,05$  ( $p=0,004$ ) и становился практически таким же, как у клинически здоровых лиц ( $p=0,997$ ). При декомпенсированном ЦП этого не наблюдалось: ИР у больных с СИБР был  $0,76 \pm 0,02$ , без СИБР –  $0,75 \pm 0,06$  ( $p=0,264$ ), отличие от ИР у клинически здоровых лиц статистически значимо ( $p<0,001$  и  $p=0,050$  соответственно) (рис. 1).

У больных ЦП с СИБР диаметр этой артерии, ЛС и ОбС кровотока по ней были больше, чем у больных ЦП без СИБР.

Поскольку вазодилатация, снижение сосудистого сопротивления и увеличение объемного кровотока наблюдаются при системной воспалительной реакции, предположили, что СИБР реализует свое влияние на внутрибрюшную гемодинамику именно таким образом. Для подтверждения этой гипотезы у больных ЦП был исследован уровень СРБ в крови. У больных ЦП без СИБР концентрация СРБ в плазме крови составила  $0,6 \div 2,8 \div 9,1^1$  мг/л, у больных ЦП с СИБР –

<sup>1</sup> Нижняя квартиль ÷ медиана ÷ верхняя квартиль.

Таблица 5

Различие кровотока (мл/мин) по внутрибрюшным сосудам у больных ЦП с выраженным асцитом (2-я и 3-я степень по ICA) и без него

Сосуд	Асцит 0 и 1-й степени по ICA (n=34)	Асцит 2-й и 3-й степени по ICA (n=16)	p
Чревный ствол	792,6±365,8	1662,2±960,6	0,013
Верхняя брыжеечная артерия	590,6±162,9	918,2±567,2	0,002
Воротная вена	736,5±396,8	1148,4±628,5	0,049

Таблица 6

Осложнения ЦП у больных с СИБР и без СИБР

	Асцит		ВРВП			Гиперспленизм			Сplenомегалия		
	нет	есть	нет	1-я степень	2-я степень	3-я степень	эритроциты, млрд/л	лейкоциты, млрд/л	тромбоциты, млрд/л	длина селезенки	ширина селезенки
СИБР(+)	8	18	6	6	6	8	3718±540	3,3±1,2	80,6±43,6	16,8±3,0	6,4±1,3
СИБР(-)	14	10	4	10	8	2	3940±622	4,3±2,9	99,1±42,6	15,3±3,0	5,9±1,5
p	<b>0,046</b>	0,418	0,135	0,311	<b>0,0498</b>	0,360	0,458	0,160	0,116	0,116	

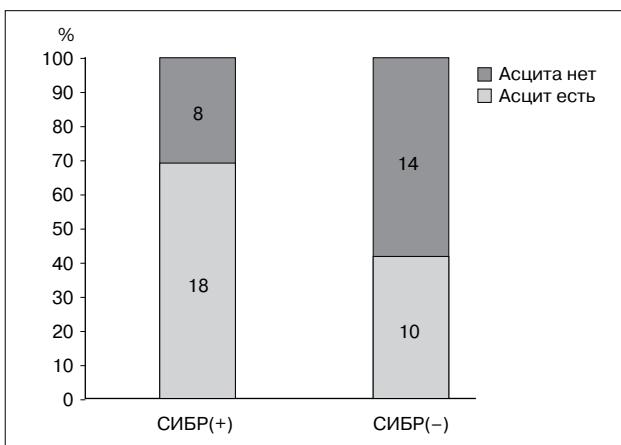


Рис. 2. Влияние СИБР на развитие асцита у больных ЦП

Fig. 2. The effect of SIBO on ascites development in patients with LC

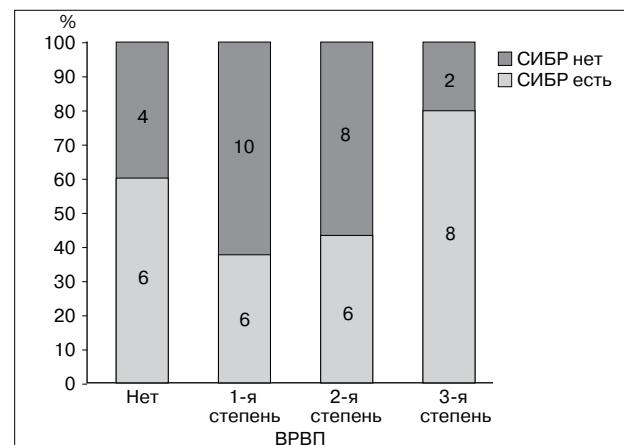


Рис. 3. Влияние СИБР на развитие ВРВП у больных ЦП

Fig. 3. The effect of SIBO on VRVP development in LC patients

1,2÷10,5÷16,5 мг/л ( $p=0,028$ ). Таким образом, развитие СИБР при ЦП приводит к усилению системной воспалительной реакции.

Среди анализируемых показателей абдоминальной гемодинамики с концентрацией СРБ в плазме крови значимо коррелировали (ранговая корреляция Спирмена): диаметр верхней брыжеечной артерии ( $r=0,542$ ;  $p<0,001$ ), собственной печеночной артерии ( $r=0,374$ ;  $p=0,008$ ) и чревного ствола ( $r=0,330$ ;  $p=0,025$ ), пиковая систолическая ( $r=0,349$ ;  $p=0,015$ ) и усредненная по времени ( $r=0,361$ ;  $p=0,012$ ) ЛС кровотока по собственной печеночной артерии, а также ОбС кровотока по верхней брыжеечной ( $r=0,521$ ;  $p<0,001$ ) и собственной печеночной ( $r=0,546$ ;  $p<0,001$ ) артериям. Во всех этих случаях связь была прямая средней силы. Таким образом, у больных ЦП уве-

личение выраженности системной воспалительной реакции, в том числе вследствие развития СИБР, сопровождается увеличением диаметра верхней брыжеечной артерии и кровотока по ней, диаметра чревного ствола и кровотока по собственной печеночной артерии.

Клиническое значение увеличения кровотока по чревному стволу и верхней брыжеечной артерии, наблюдаемое у больных ЦП с СИБР, состоит в том, что в результате увеличивается приток крови в воротную систему и создаются благоприятные условия для развития асцита. Так, у больных с выраженным асцитом (2-я и 3-я степень согласно классификации Международного клуба по изучению асцита — ICA) кровоток по чревному стволу, верхней брыжеечной артерии и воротной вене был выше, чем у больных без клини-

чески выраженного асцита (табл. 5). Кроме того, у больных ЦП с СИБР асцит выявляли чаще, чем у больных ЦП без СИБР (69,2% vs 41,7%; OR=3,15; p=0,046; точный тест Фишера; рис. 2). Среди больных ЦП с асцитом СИБР диагностировали чаще, чем у больных ЦП без асцита (64,3% vs 33,4%; p=0,046; точный тест Фишера; табл. 6).

Увеличение притока крови в портальную систему по верхней брыжеечной артерии и чревному стволу приводит к росту шунтируемого кровотока<sup>2</sup> по порталальному анастомозам. Так, у больных ЦП без СИБР шунтируемый кровоток составил  $723,8 \pm 331,1$  мл/мин, а у больных ЦП с СИБР —  $1082,6 \pm 669,8$  мл/мин (p=0,044). Можно предположить, что такое увеличение шунтируемого кровотока способствует развитию ВРВП. Так, среди больных ЦП без СИБР ВРВП 3-й степени было выявлено у 8,3%, среди больных ЦП с СИБР — у 30,7% (OR=4,89; p=0,049; точный тест Фишера). Среди больных ЦП с ВРВП 3-й степени СИБР диагностирован у 80,0%, в других случаях — у 45,0% (p=0,049; точный тест Фишера, см. табл. 6; рис. 3).

У больных ЦП не установлено значимой зависимости селезеночного кровотока от наличия СИБР. Этим можно объяснить, почему у больных ЦП с СИБР и ЦП без СИБР длина и ширина селезенки, а также количество тромбоцитов, эритроцитов и лейкоцитов в 1 л крови значимо не различались (см. табл. 6).

## Обсуждение результатов исследования

У больных ЦП увеличивается диаметр воротной и селезеночной вен, верхней брыжеечной артерии и чревного ствола, ОбС кровотока по верхней брыжеечной артерии и чревному стволу, селезеночной артерии и вене, снижается ЛС кровотока по воротной вене, возрастает ИР собственной печеночной артерии и практически не изменяется ОбС кровотока по воротной вене и собственной печеночной артерии. Выявленные изменения соответствуют опубликованным ранее данным [3–5, 24–26].

На основании результатов проведенного нами исследования изменения гемодинамических показателей сосудов брюшной полости у больных ЦП можно разделить на три группы: зависящие от наличия СИБР, не зависящее от него и изменения, при которых СИБР и ЦП действуют разнонаправленно.

<sup>2</sup> Шунтируемый кровоток — объем крови, которая притекает к органам, дренируемым в порталенную систему, но не проходит через печень. Этот показатель определяли как остаток после вычитания кровотока по собственной печеночной артерии (отходит от чревного ствола, но не участвует в порталеном кровотоке) и воротной вене из суммы кровотока по чревному стволу и верхней брыжеечной артерии.

К первой группе относятся увеличение диаметра верхней брыжеечной артерии и чревного ствола, ОбС кровотока по этим сосудам, увеличение гастропанкреатодуodenального кровотока, снижение ИР верхней брыжеечной артерии. Эти изменения выявляли только в группе больных ЦП с СИБР, а у больных ЦП без СИБР они отсутствовали, что свидетельствует о решающей роли СИБР в их развитии. Большая часть показателей первой группы значимо прямо со средней силой связи коррелировала с концентрацией СРБ в плазме крови больных, что может свидетельствовать о том, что СИБР реализует свое влияние на гемодинамические показатели брюшных сосудов через усиление системной воспалительной реакции.

На основании полученных данных патогенез этих изменений можно представить следующим образом. При развитии СИБР увеличивается проникновение бактерий через эпителий тонкой кишки в ее стенку, порталенный кровоток и далее в системный кровоток, так как тонкая кишка, в содержимом которой в норме не содержится большого количества бактерий, мало приспособлена для сдерживания инвазии бактерий [11]. В результате проникновения бактерий во внутреннюю среду организма (БТ) возникает системная воспалительная реакция. Медиаторы воспаления, в частности фактор некроза опухолей альфа, способствуют образованию в сосудах оксида азота [27], который снижает тонус гладких мышц сосудов, вызывая расширение артерий. Расширение мелких артерий (артериол) приводит к снижению сопротивления току крови по ним, так как гидродинамическое сопротивление обратно пропорционально радиусу сосуда в четвертой степени. Выраженное расширение артерий проявляется снижением ИР. Поскольку СИБР наблюдается в тонкой кишке, которую снабжает кровью верхняя брыжеечная артерия, при его развитии БТ сопровождается формированием в стенке тонкой кишки местного воспалительного процесса, который индуцирует в ней расширение артериол, при этом оно настолько выражено, что приводит к снижению ИР питающей тонкую кишку верхней брыжеечной артерии. Ни в селезеночной артерии, ни в чревном стволе расширение артериол не достигает такой степени, чтобы вызвать снижение их ИР, так как в органах, которые снабжают кровью эти артерии, при СИБР БТ обычно не происходит и местное воспаление не индуцируется.

Ко второй группе показателей относится увеличение диаметра селезеночной артерии, воротной и селезеночной вен, объемного кровотока по селезеночной вене и селезеночной артерии, ИР собственной печеночной артерии (у больных декомпенсированным ЦП). Эти показатели изменились у больных ЦП независимо от наличия СИБР, и это служит свидетельством того, что СИБР не

принимает участия в их развитии. Независимость кровотока в селезенке от СИБР может быть объяснена ее строением. Известно, что большая часть селезенки представлена венозными синусами. При портальной гипертензии в них возникает застой крови, совокупный объем синусов увеличивается и они механически препятствуют расширению артериол органа в ответ на действие медиаторов воспаления (напомним, что сужение артериол происходит активно, а расширение – пассивно). Поскольку при развитии СИБР у больных ЦП селезеночный кровоток изменяется незначимо, выраженность спленомегалии и гиперспленизма при этом также практически не меняется.

К третьей группе относятся изменения ЛС и ОбС кровотока по воротной вене и собственной печеночной артерии, ИР собственной печеночной артерии (у больных компенсированным ЦП). Развитие ЦП приводит к снижению ЛС кровотока по воротной вене и росту ИР собственной печеночной артерии, а развитие СИБР при ЦП – к нормализации этих показателей.

Патогенез изменений портального кровотока можно представить следующим образом. При ЦП нарушается архитектоника печени, в результате чего увеличивается сопротивление току крови через нее, причем как портальному, так и печеночному артериальному. Последнее проявляется в увеличении ИР и снижении ЛС и ОбС кровотока по собственной печеночной артерии. Увеличение гидродинамического сопротивления току крови через печень имеет статический компонент, обусловленный фиброзом и сдавлением печеночных венул узлами-регенератами, и динамический компонент, обусловленный трансформацией клеток Ито в контрактильные миоцитоподобные клетки и увеличением тонуса последних. У больных компенсированным ЦП, по-видимому, преобладает динамический компонент, поэтому в ответ на действие медиаторов системного воспаления, которое усиливается у больных ЦП при развитии СИБР, в стенке сосудов увеличивается образование оксида азота, уменьшающего тонус миоцитоподобных клеток, что приводит к снижению ИР и увеличению кровотока по собственной печеночной артерии у этих больных. При декомпенсированном ЦП, судя по всему, преобладает статический компонент, поэтому значимого снижения ИР и увеличения кровотока при развитии СИБР у таких больных не происходит.

Повышение сопротивления портальному току крови при ЦП приводит к уменьшению кровотока по портальной вене, застою крови в ней, расширению этой вены и росту давления в ней. Снижение

объемного кровотока по воротной вене вместе с увеличением ее диаметра приводит к снижению ЛС кровотока по ней. При развитии СИБР у больных ЦП значительно возрастает гастропанкреатодуоденальный кровоток в бассейне чревного ствола и кровоток по верхней брыжеечной артерии, что вызывает значительное увеличение притока крови в портальную систему. Поскольку растяжимость воротной вены ограничена, при дальнейшем увеличении притока крови к ней происходит не столько увеличение ее диаметра, сколько повышение давления в ней. Увеличенное в несколько раз по сравнению с нормой портальное давление создает движущую силу, достаточную для того, чтобы обеспечить прохождение возросшего количества крови через печень. Этим объясняется увеличение ЛС и ОбС портального кровотока у больных ЦП с СИБР по сравнению с таковым у больных ЦП без СИБР.

Возросший приток крови к печени в условиях повышения давления в синусоидах печени приводит к увеличенному образованию лимфы и перitoneальной жидкости, что способствует развитию асцита. Увеличение притока крови в портальную систему и рост портального давления сопровождаются ретроградным током крови по венам малой кривизны желудка, которые имеют анастомозы с венами пищевода, относящимися к системе верхней полой вены, что способствует прогрессированию ВРВП.

## Заключение

Развитие СИБР при ЦП приводит к расширению артерий желудка и кишечника, которое влечет за собой рост кровотока по ним, в результате чего увеличивается ток крови по портальной вене, что способствует развитию асцита и ВРВП. Степень расширения артерий у таких больных коррелирует с выраженностю системной воспалительной реакции.

Селезеночный кровоток при ЦП не зависит от наличия СИБР, поэтому СИБР практически не влияет на выраженность спленомегалии и гиперспленизма.

До настоящего времени основными лекарственными препаратами, которые используют в лечении портальной гипертензии, остаются неселективные бета-адреноблокаторы [28]. Полученные данные позволяют предположить, что применение лекарств, влияющих на кишечный микробиом (антибиотики, пробиотики и др.), может стать альтернативной терапией для таких больных.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict interest.** The authors declare no conflict of interest.

## Список литературы/References

1. Kowalski H.J., Abelmann W.H. The cardiac output at rest in Laennec's cirrhosis. *J Clin Invest* 1953; 32: 1025-33.
2. Murray J.F., Dawson A.M., Sherlock S. Circulatory changes in chronic liver disease. *Am J Med* 1958; 24: 358-67.
3. Toni R., Bolondi L., Gaiani S. et al. Accessory ultrasonographic findings in chronic liver disease: diameter of splenic and hepatic arteries, fasting gallbladder volume, and course of left portal vein. *J Clin Ultrasound* 1985;13(9):611-8.
4. Zwiebel W.J., Mountford R.A., Halliwell M.J., Wells P.N. Splanchnic blood flow in patients with cirrhosis and portal hypertension: investigation with duplex Doppler US. *Radiology* 1995;194(3):807-12.
5. Piscaglia F., Gaiani S., Gramantieri L., Zironi G., Siringo S., Bolondi L. Superior mesenteric artery impedance in chronic liver diseases: relationship with disease severity and portal circulation. *Am J Gastroenterol* 1998;93(10):1925-30.
6. Piscaglia F., Zironi G., Gaiani S. et al. Relationship between splanchnic, peripheral and cardiac haemodynamics in liver cirrhosis of different degrees of severity. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997;9(8):799-804.
7. Hennenberg M., Trebicka J., Sauerbruch T., Heller J. Mechanisms of extrahepatic vasodilation in portal hypertension. *Gut* 2008;57(9):1300-14.
8. Giamnelli V., Di Gregorio V., Iebba V. et al. Microbiota and the gut-liver axis: bacterial translocation, inflammation and infection in cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2014;20(45):16795-810.
9. Жаркова М.С., Маевская М.В., Ивашик В.Т. Современный взгляд на бактериальные осложнения при циррозе печени. Рес журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2010;20(6): 61-9 [Zharkova M.S., Mayevskaya M.V., Ivashkin V.T. Modern concept of bacterial complications at liver cirrhosis. Ross z gasstroenterol gepatol koloproktol 2010; 20(6):61-9].
10. Bernardi M. et al. Mechanisms of decompensation and organ failure in cirrhosis: From peripheral arterial vasodilation to systemic inflammation hypothesis. *J Hepatol* 2015; 63: 1272-84.
11. Koh I.H., Guatelli R., Montero E.F., Keller R., Silva M.H., Goldenberg S. et al. Where is the site of bacterial translocation — small or large bowel? *Transplant Proc* 1996;28:2661.
12. Жаркова М.С., Маевская М.В., Ивашик В.Т. Влияние синдрома избыточного бактериального роста и бактериальной транслокации на течение заболевания у больных циррозом печени. Рес журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2012;22(5):56-63 [Zharkova M.S., Mayevskaya M.V., Ivashkin V.T. The effect of bacterial overgrowth syndrome and bacterial translocation on the course of liver cirrhosis. Ross z gasrtoenterol gepatol koloproktol 2012;22(5):56-63].
13. Lakshmi C.P., Ghoshal U.C., Kumar S. et al. Frequency and factors associated with small intestinal bacterial overgrowth in patients with cirrhosis of the liver and extra hepatic portal venous obstruction. *Dig Dis Sci* 2010;55(4):1142-8.
14. Pande C., Kumar A., Sarin S.K. Small-intestinal bacterial overgrowth in cirrhosis is related to the severity of liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29(12):1273-81.
15. Gunnarsdottir S.A. et al. Small intestinal motility disturbances and bacterial overgrowth in patients with liver cirrhosis and portal hypertension. *Am J Gastroenterol* 2003 Jun;98(6):1362-70.
16. Yao J., Chang L., Yuan L., Duan Z. Nutrition status and small intestinal bacterial overgrowth in patients with virus-related cirrhosis. *Asia Pac J Clin Nutr* 2016;25(2):283-91.
17. Zhang Y., Feng Y., Cao B., Tian Q. The effect of small intestinal bacterial overgrowth on minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Arch Med Sci* 2016;12(3):592-6.
18. Jun D.W., Kim K.T., Lee O.Y. et al. Association between small intestinal bacterial overgrowth and peripheral bacterial DNA in cirrhotic patients. *Dig Dis Sci* 2010;55(5):1465-71.
19. Lunia M.K., Sharma B.C., Sachdeva S. Small intestinal bacterial overgrowth and delayed orocecal transit time in patients with cirrhosis and low-grade hepatic encephalopathy. *Hepatol Int* 2013;7(1):268-73.
20. Zhang Y., Feng Y., Cao B., Tian Q. Effects of SIBO and rifaximin therapy on MHE caused by hepatic cirrhosis. *Int J Clin Exp Med* 2015;8(2):2954-7.
21. Yang C.Y., Chang C.S., Chen G.H. Small-intestinal bacterial overgrowth in patients with liver cirrhosis, diagnosed with glucose H<sub>2</sub> or CH<sub>4</sub> breath tests. *Scand J Gastroenterol* 1998;33(8):867-71.
22. Pugh R., Murraylyon I., Dawson J. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973; 60: 646-9.
23. Jan Bures et al. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome. *World J Gastroenterol* 2010 June 28; 16(24): 2978-90.
24. Moriyasu F., Ban N., Nishida O. et al. Quantitative measurement of portal blood flow in patients with chronic liver disease using an ultrasonic duplex system composed of a pulsed Doppler flowmeter and B-mode electroscanner. *Gastroenterol Jpn* 1984;19:529-36.
25. Berzigotti A., Dapporto S., Angeloni L. et al. Postprandial splanchnic haemodynamic changes in patients with liver cirrhosis and patent paraumbilical vein. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16(12):1339-45.
26. Мит'ков В.В., Мит'кова М.Д., Федотов И.Г. Оценка портального кровотока при циррозе печени. Ультразвуковая диагностика. 2000; 4:10-7 [Mitkov V.V., Mitkova M.D., Fedotov I.G. Estimation portal blood flow in liver cirrhosis. Ultrazvukovaya diagnostika 2000; 4:10-7].
27. González-Abraldes J., García-Pagán J.C., Bosch J. Nitric oxide and portal hypertension. *Metab Brain Dis* 2002;17(4):311-24.
28. De Franchis R. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol* 2015;63(3):743-52.

# Пациент 68 лет и пациентка 52 лет с эозинофильной инфильтрацией пищевода

А.В. Параскевова<sup>1</sup>, И.И. Шелковникова<sup>1</sup>, Т.Л. Лапина<sup>1</sup>, А.С. Трухманов<sup>1</sup>,  
А.С. Тертычный<sup>3</sup>, С.С. Пирогов<sup>4</sup>, И.М. Карташенко<sup>2</sup>, Е.Ю. Юрьева<sup>2</sup>, В.Т. Ивашкин<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Кафедра пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО

«Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России,  
г. Москва, Российской Федерации

<sup>2</sup>Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко  
ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»  
Минздрава России, г. Москва, Российской Федерации

<sup>3</sup>Кафедра патологической анатомии им. академика А.И. Струкова лечебного факультета ФГАОУ ВО  
«Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России,  
г. Москва, Российской Федерации

<sup>4</sup>Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена, филиал ФГБУ  
«Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России,  
г. Москва, Российской Федерации

## Two cases of eosinophilic infiltration of the esophagus: 68 year-old male and 52 year-old female patients

A.V. Paraskevova<sup>1</sup>, I.I. Shelkovnikova<sup>1</sup>, T.L. Lapina<sup>1</sup>, A.S. Trukhmanov<sup>1</sup>, A.S. Tertychny<sup>3</sup>, S.S. Pirogov<sup>4</sup>,  
I.M. Kartavenko<sup>2</sup>, Ye.Yu. Yur'yeva<sup>2</sup>, V.T. Ivashkin<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology. Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

<sup>3</sup> A.I. Strukov Department of Pathology. Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

<sup>4</sup> Gertsen Moscow oncological research institute, Ministry of healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

**Для цитирования:** Параскевова А.В., Шелковникова И.И.,  
Лапина Т.Л., Трухманов А.С., Тертычный А.С., Пирогов С.С.,  
Картавенко И.М., Юрьева Е.Ю., Ивашкин В.Т. Пациент  
68 лет и пациентка 52 лет с эозинофильной инфильтрацией  
пищевода. Рес журн гастроэнт гепатол колопроктол 2017;  
27(4):62-74.

DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-4-62-74

**For citation:** Paraskevova A.V. , Shelkovnikova I.I., Lapina T.L.,  
Trukhmanov A.S., Tertychny A.S., Pirogov S.S., Kartavenko  
I.M., Yur'yeva Ye.Yu., Ivashkin V.T. Two cases of eosinophilic  
infiltration of the esophagus: 68 year-old male and 52 year-old  
female patients. Ross z gastroenterol hepatol koloproktol 2017;  
27(4):62-74.

DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-4-62-74

**Тертычный Александр Семенович** — доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической анатомии им. академика А.И. Струкова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова».

Контактная информация: atertychnyy@yandex.ru; 119048, Москва, Малая Трубецкая ул., 8

**Tertychny Alexander S.** — MD, PhD, professor. A.I. Strukov Department of Pathology, Sechenov University.  
Contact information: atertychnyy@yandex.ru; 119048, Moscow, Malaya Trubetskaya st., 8.

**Лапина Татьяна Львовна** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: tatlapina@gmail.com; 119991, Москва,  
ул. Погодинская, д.1, стр. 1

**Lapina Tatyana L.** — MD, lecturer, Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, Sechenov University.  
Contact information: tatlapina@gmail.com; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld 1.

Поступила: 15.07.2017 / Received: 15.07.17

## Клиническое наблюдение № 1

Пациент Л. 68 лет поступил в отделение гастроэнтерологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко впервые в 2015 г. с жалобами на ощущение затруднения прохождения твердой пищи по пищеводу, срыгивание съеденной пищей, изжогу, которая возникает обычно после еды с частотой 2–3 раза в неделю.

*Ключевой симптом, который заставил пациента обратиться к врачу, – дисфагия (затруднение прохождения твердой пищи по пищеводу). Дифференциальный диагноз пищеводной дисфагии включает: заболевания с поражением слизистой оболочки пищевода, которое приводит к сужению его просвета вследствие воспаления, фиброза или опухоли; нейромышечные заболевания, поражающие гладкие мышцы пищевода и подслизистое нервное сплетение, нарушающие перистальтику грудного отдела пищевода либо тонус **нижнего пищеводного сфинктера** (НПС); болезни средостения, которые вызывают обструкцию пищевода из-за его сдавления [1]. С учетом возраста больного исключение опухолевой причины дисфагии представлялось весьма актуальным. Вместе с тем сочетание дисфагии с частой изжогой может свидетельствовать в пользу развития пептической структуры пищевода как осложнения длительного течения **гастроэзофагеальной рефлюксной болезни** (ГЭРБ) [2].*

*Перед тем как формулировать предварительный диагноз и план обследования рассмотрим анамнез пациента и данные физикального осмотра.*

Изжога беспокоит более 10 лет; в 2010 г. при обследовании установлен диагноз ГЭРБ, рефлюкс-эзофагит. С 2013 г. отметил присоединение жалоб на периодическое ощущение «затруднения» прохождения твердой пищи по пищеводу. Целесообразно отметить, что именно в это время больной начал разведение домашней птицы. Принимал ингибитор протонной помпы (ИПП, пантопразол 40 мг в сутки) с времененным облегчением симптомов. В ноябре 2015 г. пациент отметил присоединение жалоб на регургитацию съеденной пищей. При эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) выявлен дистальный рефлюкс-эзофагит, структура дистального отдела пищевода. С этими жалобами в декабре 2015 г. больной был госпитализирован в отделение гастроэнтерологии клиники пропедевтики внутренних болезней им. В.Х. Василенко. Аллергологический анамнез отягощен: отмечается обострение взаимодействия при цветении травянистых растений. Наследственный анамнез: мать пациента умерла в возрасте 75 лет, страдала бронхиальной астмой; отец умер в возрасте 64 лет от рака пищевода.

При осмотре состояние удовлетворительное. Индекс массы тела (ИМТ) 27 кг/м<sup>2</sup>. Кожный покров чистый, умеренной влажности. Дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. Число дыханий (ЧД) 17 в минуту. Тоны сердца ясные, ритм правильный. Частота сердечных сокращений (ЧСС) 70 в минуту. АД 130 и 80 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень и селезенка перкуторно не увеличены.

*Диагноз ГЭРБ у пациента с длительным анамнезом изжоги, наличием рефлюкс-эзофагита при ЭГДС не вызывает сомнения. Очевидно, что в последние 3 года течение заболевания пищевода приобрело новые угрожающие черты – появилась дисфагия, регургитация съеденной пищей. План обследования был нацелен на установление причины структуры пищевода, выявленной при эндоскопии (отягощенный наследственный анамнез – рак пищевода у отца). Обращали на себя внимание наличие взаимодействия и бронхиальная астма в семейном анамнезе по материнской линии.*

В клиническом анализе крови отмечена эозинофилия – 11%,  $0,75 \times 10^9/\text{л}$  при количестве лейкоцитов  $6,7 \times 10^9/\text{л}$ . Остальные показатели общего и биохимического анализа крови в пределах нормы.

При проведении рентгенологического исследования пищевода с баривой взвесью патологических изменений не выявлено (исследование проведено через 1,5 месяца после ЭГДС). При повторной ЭГДС были отмечены следующие характеристики: пищевод проходим, видны кольцевидные сокращения мышечного аппарата средне- и нижнегрудного отдела пищевода и легко снимающиеся мелкие (до 0,2 см) участки экссудативного белесовато-желтого налета в средне- и нижнегрудном отделе пищевода (30–34 см от резцов, рис. 1). Выполнена биопсия пищевода по 2 фрагмента из проксимального и дистально-го отдела. Сделано заключение: эндоскопическая картина эозинофильного эзофагита со вторичным нарушением моторики пищевода.

При морфологическом исследовании пищевода биоптаты представлены многослойным плоским эпителием пищевода без подлежащей стромы с выраженной диффузной эозинофильной инфильтрацией, количество эозинофилов более 25 в поле зрения. Отмечается выраженное расширение межклеточных пространств, десквамация клеток на поверхности с образованием очаговых скоплений с большим количеством эозинофилов (рис. 2). Проведена PAS-реакция: мицелия грибов не обнаружено.

*Таким образом, PAS-реакция подтвердила, что видимый при ЭГДС белесовато-желтый налет не является проявлением «грибкового» эзофагита.*

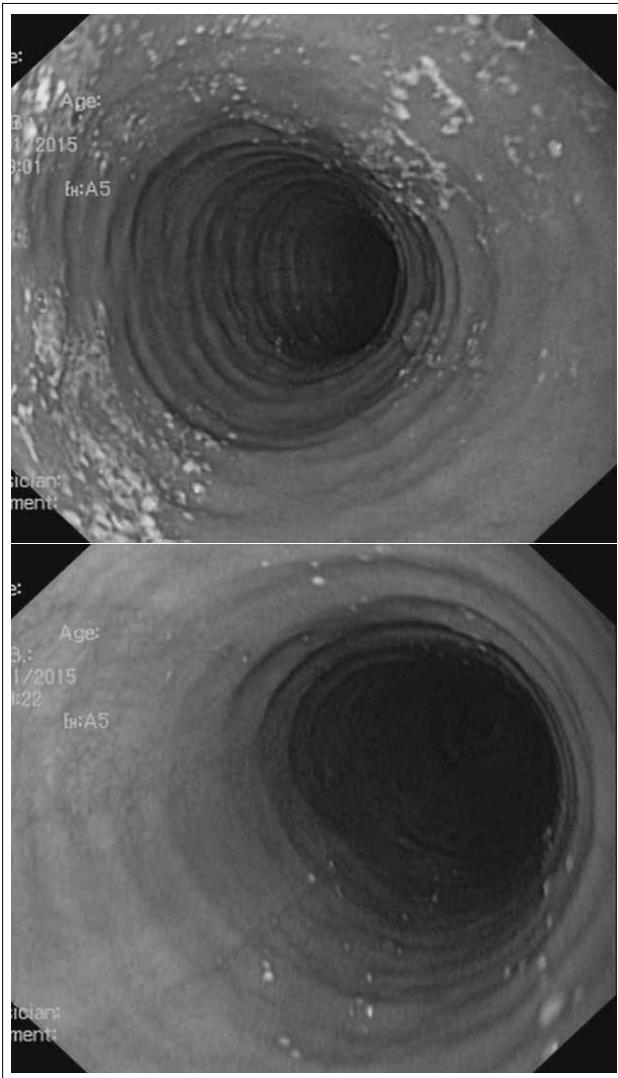


Рис. 1. Эндоскопическая картина пищевода с характерными для эозинофильного эзофагита кольцами, продольными бороздами и экссудативными бляшками

Fig. 1. Endoscopy of the esophagus reveals rings, longitudinal furrows and exudative patches, characteristic for eosinophilic esophagitis

*В результате обследования пожилого мужчины с жалобами на дисфагию и отягощенным бронхиальной астмой семейным анамнезом были получены очевидные данные, свидетельствующие в пользу диагноза эозинофильного эзофагита. Эозинофилия периферической крови сочеталась с типичной эндоскопической картиной (вертикальные борозды, подвижные концентрические кольца, белесоватый экссудат) и морфологическими признаками заболевания (большие признаки – более 15 эозинофилов в поле зрения, эозинофильные микроабсцессы, поверхностно расположенные эозинофильные инфильтраты) (табл. 1) [3, 5, 6].*

Сформулирован клинический диагноз. Основное комбинированное заболевание: сочетанные

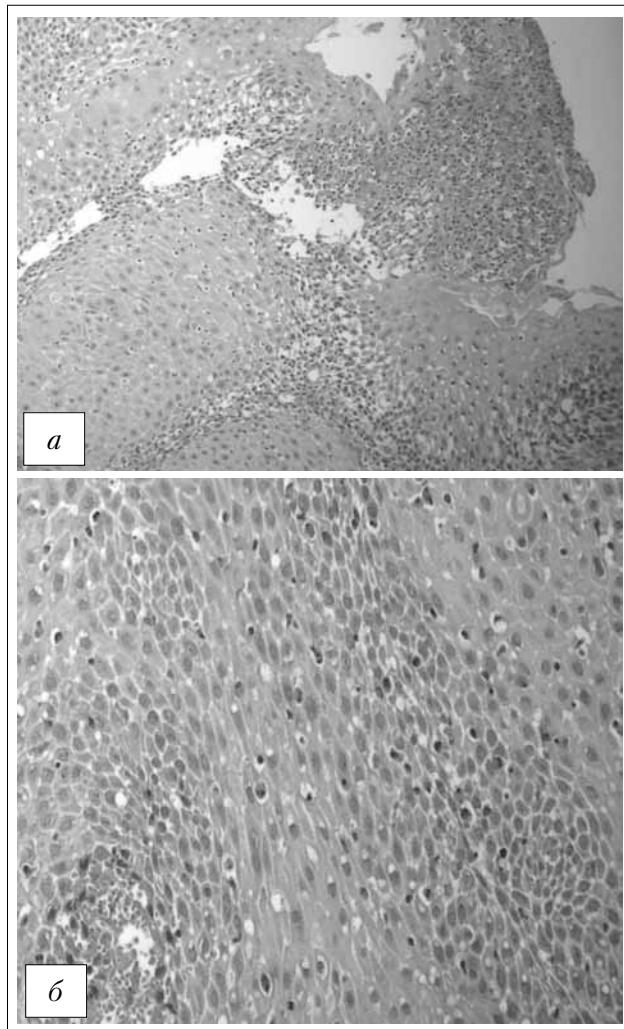


Рис. 2. Гистологическая картина слизистой оболочки пищевода. Окраска гематоксилином и эозином.  
а — наложение на поверхности многослойного плоского эпителия, представленные скоплениями десквамированных клеток эпителия и эозинофильных лейкоцитов,  $\times 100$ ;

б — расширение межклеточных пространств и диффузная эозинофильная инфильтрация,  $\times 400$

Fig. 2. Histology of esophageal mucosa, hematoxyline and eosine stain.  
a — surface stacking of agglomerates of desquamated epithelial cells and eosinophilic granulocytes on squamous epithelium,  $\times 100$ ;  
b — dilation of intercellular spaces and diffuse eosinophilic infiltration,  $\times 400$

заболевания: 1) Эозинофильный эзофагит. 2) ГЭРБ. Сопутствующее заболевание: вазомоторный ринит.

*В соответствии с Клиническими рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации лечение эозинофильного эзофагита проводят топическими кортикостероидами с эндоскопическим и морфологическим контролем через 3 месяца [3]. Важно отметить, что рекомендации РГА и других национальных сообществ гастроэнтерологов называют иници-*

Таблица 1

## Морфологические признаки эозинофильного эзофагита [3]

Большие	Малые
Более 15 эозинофилов в поле зрения микроскопа высокого разрешения, $\times 400$ Эозинофильные микроабсцессы (скопление 4 эозинофилов и более в пределах эпителиального пласта) Поверхностно расположенные эозинофильные инфильтраты Дегрануляция эозинофилов	Гиперплазия базального слоя эпителия (более 20% толщины эпителия) Межклеточный отек Увеличение числа и удлинение сосочков собственной пластинки слизистой оболочки (более 75% толщины эпителия), склероз собственной пластинки Увеличение числа интраэпителиальных лимфоцитов и mastоцитов

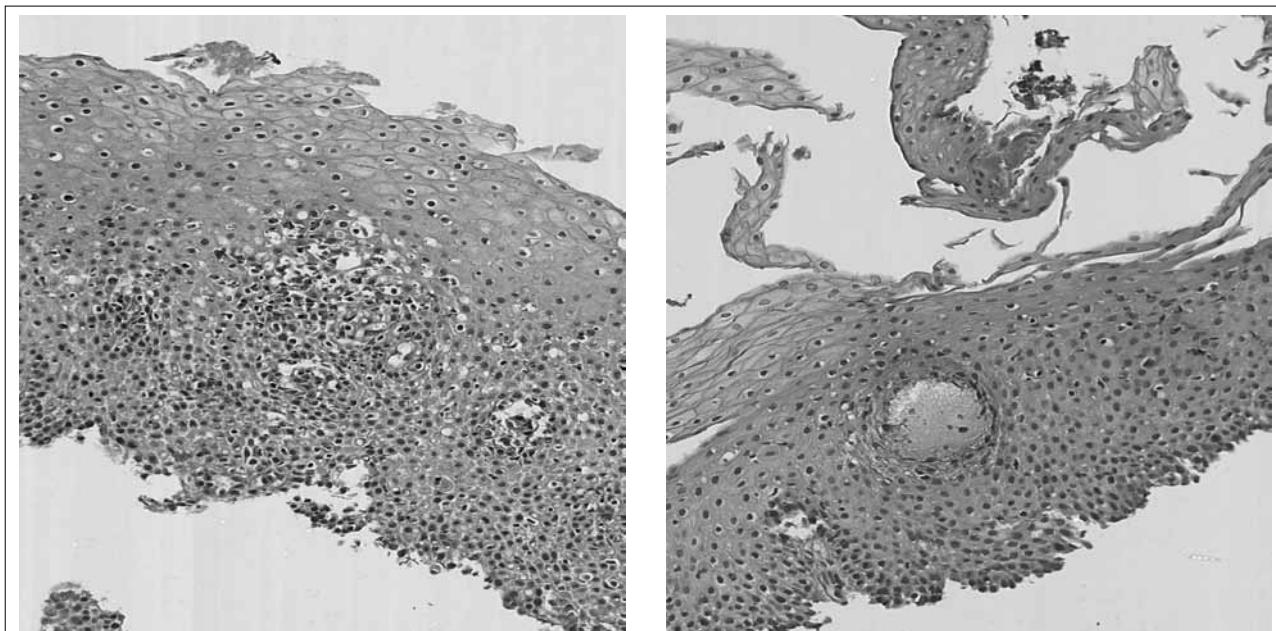


Рис. 3. Гистологическая картина слизистой оболочки пищевода через 3 месяца терапии ИПП. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 200$

Fig. 3. Histology of esophageal mucosa in 3 months of PPI treatment, hematoxyline and eosine stain.  $\times 200$

альную терапию **ингибиторами протонной помпы** (ИПП) при эозинофильном эзофагите целесообразным и безопасным терапевтическим подходом [3, 6, 7, 8, 9, 10]. Согласно метаанализу 33 исследований, включавших 619 пациентов разного возраста, лечение ИПП приводит к клинической ремиссии в 60,8% (95% ДИ, 48,38–72,2%), и к гистологической ремиссии в 50,5% случаев эозинофильного эзофагита (95% ДИ, 42,2–58,7%) [10].

Учитывая возраст пациента старше 60 лет (некарактерный для дебюта эозинофильного эзофагита), отсутствие яркого аллергологического анамнеза, длительный анамнез ГЭРБ (изжога более 10 лет), отсутствие выраженной дисфагии и чувства «застrevания» пищи («вклинения» пищи в пищевод), структуры пищевода (по данным рентгенологического исследования) было решено воздержаться от назначения топических кортикостероидов

и провести инициальный курс монотерапии ИПП (эзомепразол 40 мг в сутки) в течение трех месяцев с последующим эндоскопическим и морфологическим контролем.

При контрольном обследовании в феврале 2016 г. дисфагии и изжоги нет. В клиническом анализе крови отмечается положительная динамика в виде уменьшения эозинофилии (снижение количества эозинофилов до 9,1%;  $0,45 \times 10^9/\text{л}$ ). При контрольной ЭГДС пищевод проходим, просвет не изменен, слизистая его гиперемирована, отечна в терминальном отделе. При морфологическом исследовании биоптатов отмечается выраженная положительная динамика: обращает на себя внимание то, что лишь в одном из четырех биоптатов сохраняется высокое содержание эозинофилов, в трех других эозинофилы немногочисленны (не более 2 в поле зрения). Сохраняется расширение межклеточных пространств (рис. 3).

*Таким образом, инициальная терапия ИПП привела к улучшению клинической, эндоскопической и гистологической картины эозинофильного эзофагита. Следующим шагом в ведении пациента стала оценка необходимости назначения поддерживающей терапии и выбор такого лечения. Поддерживающая терапия при эозинофильном эзофагите изучена недостаточно, оптимальная ее стратегия не разработана. Первые рекомендации, которые рассматривают поддерживающую терапию при данном заболевании с позиции медицины, основанной на доказательствах, опубликованы в 2017 г. [8]. Длительное назначение топических стероидов для поддерживающей терапии может иметь положительный эффект для определенной категории пациентов среди тех, у кого удалось добиться ремиссии при инициальном курсе стероидов [8]. Но с учетом того, что данному больному ранее эти препараты не назначали, такой вариант не рассматривался.*

*В качестве эффективной меры поддержания ремиссии эозинофильного эзофагита рассматривается исключение из рациона продуктов, которые служили триггерами обострения заболевания, или соблюдение диеты с элиминацией шести продуктов (коровье молоко, пшеница, яйца, соя, орехи, рыба и морепродукты) или четырех продуктов (коровье молоко, пшеница, яйца, бобовые) [8, 11, 12]. Однако в связи с тем, что пациент не отмечал пищевой аллергии, его приверженность такой диете вызывала сомнения. В европейских клинических рекомендациях на основе единичных клинических исследований у взрослых и детей в качестве эффективной поддерживающей терапии у лиц с положительным эффектом от инициальной терапии обосновано назначение ИПП [8, 13]. Пациенту было рекомендовано длительно принимать ИПП.*

Больной после выписки из отделения гастроэнтерологии в феврале 2016 г. принимал ИПП в течение двух месяцев, диету не соблюдал, продолжал разводить домашнюю птицу (с чем, скорее всего, и была связана первичная аллергизация в 2013 г.). Симптомы рецидивировали в ноябре–декабре 2016 г.: вновь появилось чувство затруднения прохождения по пищеводу твердой пищи, отрыжка воздухом. Нельзя исключить, что ухудшение самочувствия совпало с началом регулярного употребления по совету супруги больного сырых домашних яиц. Возобновил прием ИПП, что однако не улучшило его самочувствия. В январе 2017 г. больной был госпитализирован в Клинику пропедевтики внутренних болезней им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова».

При поступлении состояние удовлетворительное. Рост – 178 см, масса тела – 86 кг, ИМТ –

27 кг/м<sup>2</sup>. Кожный покров чистый. Над лёгкими выслушивается везикулярное дыхание, хрипов нет. ЧДД 16 в минуту, тоны сердца ритмичные, АД 130 и 80 мм рт. ст., пульс 74 в минуту. Живот мягкий, болезненный в эпигастрии. Периферических отёков нет.

*Пациенту с диагнозом эозинофильного эзофагита и возобновлением дисфагии было назначено обследование для оценки его состояния в динамике.*

В общем анализе крови не было отклонений от нормы, за исключением эозинофилии (8,5%) при нормальном значении абсолютного количества эозинофилов и лейкоцитов. В биохимическом анализе крови отклонений не выявлено. По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости (27.01.2017), выявлены умеренно выраженные диффузные изменения печени по типу стеатоза и поджелудочной железы по типу липоматоза; конкременты и взвесь в просвете желчного пузыря, холестероз его стенок, кисты обеих почек.

При ЭГДС (27.01.2017) пищевод проходим, стенки его эластичные, слизистая оболочка гиперемирована в нижнегрудном отделе, там же 4 продольные эрозии длиной до 2 см местами с нежным налетом фибрин, кардия смыкается не полностью, видны рубцовые изменения в абдоминальном отделе пищевода с кольцевидным сужением, грыжевая полость. В желудке выявлено умеренное количество желчи, складки слизистой оболочки невысокие, ровные, слизистая оболочка желудка неравномерно гиперемирована, в антравальном отделе несколько отечна, угол желудка не изменен, привратник круглой формы, проходим. Луковица двенадцатиперстной кишки средних размеров, слизистая оболочка ее гиперемирована, умеренно отечна, постбульбарный отдел проходим. Проведена биопсия – по 2 фрагмента из абдоминального отдела пищевода в области сужения, из нижней и средней третей грудного отдела пищевода.

При морфологическом исследовании биоптатов из абдоминального отдела пищевода: пласт многослойного плоского эпителия с выраженным акантозом, расширением межклеточных контактов и эозинофильной инфильтрацией (до 8 эозинофилов в поле зрения). Отмечается паракератоз и десквамация эпителия, пластины цилиндрического желудочного эпителия, в котором определяются отдельные бокаловидные клетки.

В биоптатах нижней трети грудного отдела пищевода: пластины многослойного плоского эпителия с выраженным акантозом, расширением межклеточных контактов и эозинофильной инфильтрацией (более 15 эозинофилов в поле зрения). В биоптатах средней трети грудного отдела пищевода: мелкие фрагменты многослойного плоского эпителия с выраженным акантозом, расширени-

ем контактов и эозинофильной инфильтрацией (более 15 эозинофилов в поле зрения).

При данной госпитализации появились новые свидетельства о сочетании у больного ГЭРБ и эозинофильного эзофагита. В пользу ГЭРБ свидетельствовал длительный много-летний анамнез изжоги, которая была успешно купирована курсами ИПП. У нас не было данных об эрозивном эзофагите в анамнезе, так как более ранние медицинские документы не были доступны. Впервые при ЭГДС выявлены эрозии нижней трети пищевода, а при гистологическом исследовании – цилиндроклеточная метаплазия, что подтверждает диагноз эрозивного эзофагита как формы ГЭРБ. Интересно отметить, что одновременно наблюдалось обострение обоих заболеваний. Рекомендации по эозинофильному эзофагиту 2017 года утверждают, что эозинофильный эзофагит и ГЭРБ – это различные заболевания, которые могут сосуществовать, иногда не оказывая влияния друг на друга, а иногда взаимодействуя [8].

Таким образом, по итогам наблюдения в течение полутора лет у пожилого пациента с многолетней изжогой и эпизодами дисфагии прослеживается рецидивирующее течение эозинофильного эзофагита. Клинический диагноз не претерпел изменений с течением времени.

**Клинический диагноз. Основное комбинированное заболевание:** сочетанные заболевания: 1) идиопатический эозинофильный эрозивный эзофагит, 2) ГЭРБ с цилиндроклеточной метаплазией слизистой оболочки.

**Сопутствующее заболевание:** вазомоторный ринит.

Учитывая тяжесть рецидива эозинофильного эзофагита с развитием фибротических изменений пищевода, назначен флутиказона пропионат по схеме впрыск–глоток 250 мкг 3 раза в день и эзомепразол 20 мг в сутки в течение 6 месяцев с последующим эндоскопическим и гистологическим контролем. Даны рекомендации о соблюдении диеты с исключением молока, продуктов из пшеницы, яиц, сои, орехов, рыбы и морепродуктов.

## Обсуждение

Эозинофильный эзофагит – иммунологически обусловленное заболевание, которое развивается у генетически предрасположенных лиц. Пищевые антигены и антигены окружающей среды запускают Th2 иммунный ответ, а цитокины IL-4, IL-5 и IL-13 стимулируют продукцию эотаксина-3 в слизистой оболочке пищевода, что в итоге завершается эозинофильной инфильтрацией пищевода [3, 5, 8]. Другие причины эозинофильной инфильтрации пищевода должны быть исключены. Эозинофильный эзофагит – нозологическая единица, которая известна с середины 90-х годов XX века, то есть описана она сравнительно недавно на основании выделения ее из ГЭРБ [14, 15, 16]. Дифференциальный диагноз ГЭРБ и эозинофильного эзофагита имеет принципиальное значение (табл. 2) и не всегда проводится с легкостью, особенно с учетом того, что многие морфологические признаки этих заболеваний совпадают (гиперплазия базального слоя эпителия, удлинение сосочеков собственной пластинки, расширение межклеточных пространств). При ГЭРБ достаточно часто в инфильтрате обнаруживаются эозинофильные клетки.

Таблица 2

Дифференциальный диагноз ГЭРБ и эозинофильного эзофагита [3]

Признак	Эозинофильный эзофагит	ГЭРБ
Доминирующий симптом Эпизоды «вклиниения» пищи в пищевод	Дисфагия Характерны	Изжога Не характерны
Пол	Доминируют мужчины	Нет различий
Аллергологический анамнез	Отягощен у 70% больных	Не отягощен
Особенности эндоскопической картины	Проксимальное или тотальное поражение Бледность и ранимость слизистой оболочки, экссудат Множественные циркулярные колпца и вертикальные борозды Стриктуры и сужения пищевода	Дистальное поражение Гиперемия слизистой оболочки, эрозии, язвы, пищевод Барретта
Особенности гистологической картины	Более 15 эозинофилов в поле зрения Склероз собственной пластинки слизистой оболочки Эозинофильные микроабсцессы	Менее 7 эозинофилов в поле зрения
Эффективная терапия	Диета, стероидные гормоны	Антациды, ИПП, H <sub>2</sub> -блокаторы

ваются эозинофилы; для диагноза имеет значение их число [17]. Пороговым значением плотности эозинофильного инфильтрата служит более 15 эозинофилов в поле зрения микроскопа высокого разрешения ( $\times 400$ ), что является признаком эозинофильного эзофагита [8].

Еще большую сложность дифференциального диагноза ГЭРБ и эозинофильного эзофагита обуславливает особая форма последнего — эозинофильный эзофагит, разрешающийся при приеме ингибиторов протонной помпы [3, 4, 6, 7, 18, 19]. То, что на фоне монотерапии ИПП у ряда пациентов наступает клиническая и гистологическая ремиссия, продемонстрировало и данное наблюдение. Почему ИПП оказывают позитивный эффект у части больных эозинофильным эзофагитом? Предполагается, что гастроэзофагальный рефлюкс вызывает повреждение эпителия с нарушением его барьерной функции, что приводит к повышению его проницаемости для антигенов. В первую очередь ИПП, благодаря ингибированию продукции HCl, уменьшают частоту рефлюкса. Кроме того, у ИПП предполагается противовоспалительный эффект. Так например, омепразол тормозит стимулированную цитокинами секрецию эотаксина-3 [18].

Представленное выше клиническое наблюдение подтверждает возможность сочетания у одного пациента ГЭРБ и эозинофильного эзофагита [8].

Эозинофильный эзофагит — хроническое заболевание, для которого характерно рецидивирующее течение при отмене лечения и нарушении элиминационной диеты. Спонтанная ремиссия для эозинофильного эзофагита не типична. Персистирующее воспаление приводит к развитию фиброза подслизистого слоя и течение нелеченого эозинофильного эзофагита — к формированию стриктуры пищевода [3, 5, 6, 8]. Частота стриктуры пищевода при отсроченном диагнозе эозинофильного эзофагита увеличивалась с 17,2% (если от дебюта симптомов до установления диагноза проходило до 2 лет), до 70,8% (если диагноз

устанавливали спустя более 20 лет) [20]. Таким образом, наблюдение за пациентами, страдающими эозинофильным эзофагитом, и правильный подбор поддерживающего лечения крайне важны, так как определяют прогноз заболевания.

## Клиническое наблюдение № 2

Пациентка 52 лет обратилась в клинику пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко для дообследования и уточнения диагноза. Жалоб активно не предъявляла.

Из анамнеза заболевания известно, что в возрасте 6 лет в результате падения с лестницы пациентка получила травму поясничного отдела позвоночника, после чего периодически отмечала боль в пояснице, правом бедре и голени. В последние 2 года в связи с болью в поясничном отделе позвоночника практически ежедневно принимала нестероидные противовоспалительные средства (Эторикоксиб 90 мг 1 раз в сутки). Регулярно принимает *биологически активные добавки* (БАД). В течение двух лет ежедневно, с перерывом каждые полгода на 2 недели пациентка принимала комплекс БАД, и в течение двух месяцев раз в год добавляла комплекс витаминов группы В, витамин Е, цинк и т.д. В 2014 г. дополнительно к перечисленному в течение двух месяцев пила соевый лецитин (см. перечень в табл. 3).

В августе 2016 г. в связи с сохранением боли в пояснице выполнено рентгенологическое исследование позвоночника, при котором выявлена гиперподвижность L<sub>III</sub> позвонка, в связи с чем больной рекомендовали проведение стабилизирующей операции. В рамках предоперационного обследования больной проводится клинический анализ крови (патологических изменений не выявлено, эозинофилов 0,7%,  $0,03 \times 10^9/\text{л}$ ) и эндоскопическое исследование (август 2016 г.). В связи с выявленными макроскопическими изменениями (белесоватые бляшки на поверхности слизистой

Таблица 3

Состав и режим приема биологически активных добавок

2 года ежедневно, каждые полгода перерыв на 2 недели	Раз в год добавляли в течение 2 месяцев
BCAA (L-лейцин, L-валин, L-изолейцин) 3000 мг L-Аргинин 500 мг Гиалуроновая кислота с пролином (гиалуроновая кислота 100 мг, L-пролин 100 мг) Альфа-липоевая кислота 50 мг, экстракт косточек винограда (полифенолы) 25 мг L-Карнитин или Мильдоний 500 мг Глюкозамин с хондроитином 1500 мг + 1200 мг Глицин 100 мг Таурин 500 мг Малат магния (Ca 100 мг, Mg 150 мг)	L-Карнозин 500 мг L-Лизин 500 мг L-Глутамин 1000 мг Комплекс витаминов В (B <sub>1</sub> , B <sub>2</sub> , B <sub>3</sub> , B <sub>5</sub> , B <sub>6</sub> , B <sub>12</sub> , Биотин) + фолиевая кислота, холин, параамино-бензойная кислота, инозитол Цинк 50 мг Витамин Е 400 МЕ В 2014 г. курс 30–60 дней: соевый лецитин 1200 мг

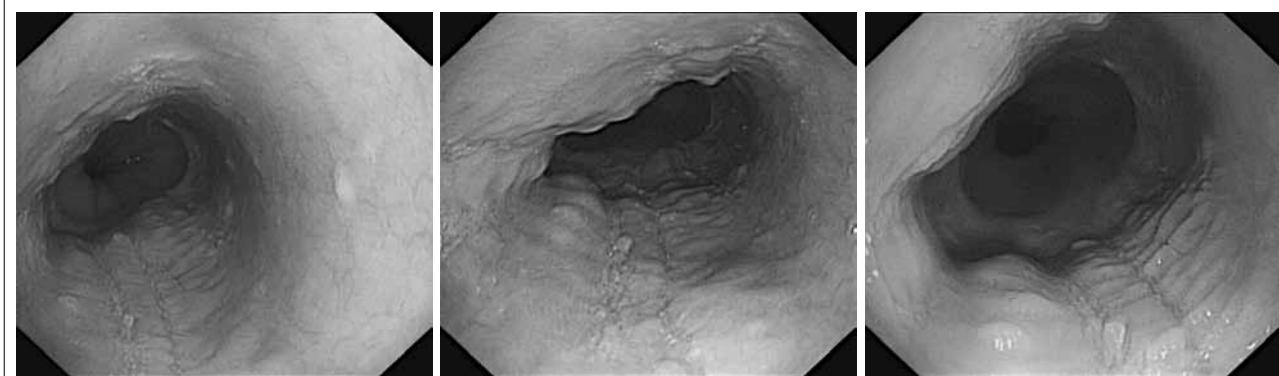


Рис. 4. Эндоскопическая картина пищевода. Утолщение, продольная исчерченность и поперечные «борозды» слизистой оболочки пищевода

Fig. 4. Endoscopic image of the esophagus. Esophageal edema, longitudinal furrows and rings

оболочки пищевода) взята биопсия из нижней трети пищевода, при гистологическом исследовании которой выявлена эозинофильная инфильтрация. В связи с предполагаемым диагнозом эозинофильного эзофагита для проведения экспертизы оценки эндоскопической картины больной проведена ЭГДС. При ЭГДС от 1 сентября 2016 г.: пищевод визуально не изменен до уровня 36 см от резцов, где обращало на себя внимание циркулярное утолщение слизистой оболочки за счет белесоватых сосочковых разрастаний, продольная исчерченность; при осмотре в узкоспектральном режиме (NBI) с увеличением в 150 раз – большая часть данной зоны аваскулярна, в ее пределах отмечаются единичные папилломатозные разрастания листовидной формы размерами до 0,2 см. Подобные изменения распространяются до уровня 39 см от резцов (кардиоэзофагеальный переход). Розетка кардии эластичная, смыкается полностью. В желудке небольшое количество слизи, стенки эластичные, слизистая оболочка бледно-розовая. Складки большой кривизны мягкие, подвижные, при инсуффляции воздуха расправляются полностью. Луковица двенадцатиперстной кишки правильной формы, слизистая оболочка ее бледно-розовая. Постбульбарные отделы не изменены. Взята биопсия из средней и нижней трети пищевода. При взятии биопсии ткани сохраняют эластичность, фрагментации и повышенной кровоточивости нет.

Заключение: эндоскопическая картина эозинофильного эзофагита, II степень по EREFS, с реактивным гиперкератозом, специфическим экссудатом и формированием плоскоклеточных папиллом (рис. 4).

**Классификация EREFS (Eosinophilic esophagitis Endoscopic Reference Score)** основана на полу количественной оценке (с присвоением баллов) таких признаков эозинофильного эзофагита как экссудат, кольца, отек слизистой оболочки пищевода, борозды и структуры [21]. Выявленная у больной степень изменений

говорила о наличии эндоскопических симптомов эозинофильного поражения пищевода.

По данным морфологического исследования: фрагменты слизистой оболочки пищевода с очаговой гиперплазией и десквамацией многослойного плоского неороговевающего эпителия с признаками пролиферации базальных и парабазальных клеток, участками акантоза, с очаговым умеренно выраженным малоактивным хроническим воспалительным инфильтратом в подлежащей строме с большой примесью эозинофилов, часть из которых распространяется и на подслизистый слой, с очаговым фиброзом подслизистого слоя. Было сделано заключение о наличии эозинофильного эзофагита.

Пациентке назначили пантопразол 20 мг в сутки, а также рекомендовали прекратить прием БАД в связи с предстоящей операцией. Операция декомпрессии межпозвонкового канала на уровне L<sub>III</sub>–L<sub>IV</sub> проведена 12.09.2016. Гастроэнтерологические жалобы пациентку не беспокоили. В амбулаторном клиническом анализе крови от 02.11.2016 обращала на себя внимание относительная эозинофилия – 7% ( $0,4 \times 10^9/\text{л}$ ). Остальные показатели общего и биохимического анализов без отклонений от нормы. В ноябре 2016 г. с целью дообследования и уточнения диагноза пациентка госпитализирована в гастроэнтерологическое отделение клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко.

Из анамнеза жизни: пациентка не курит, алкоголь не употребляет. Из перенесенных заболеваний следует отметить гистерэктомию в 2013 г. по поводу миомы матки, декомпрессию межпозвонкового канала на уровне L<sub>III</sub>–L<sub>IV</sub> в сентябре 2016 г. Отец пациентки умер в возрасте 77 лет, страдал гипертонической болезнью, ее матери 80 лет. Имеет двух сыновей, один из них страдает бронхиальной астмой. Аллергологический анамнез пациентки не отягощен; непереносимость пищевых продуктов, лекарственных препаратов отрицает.

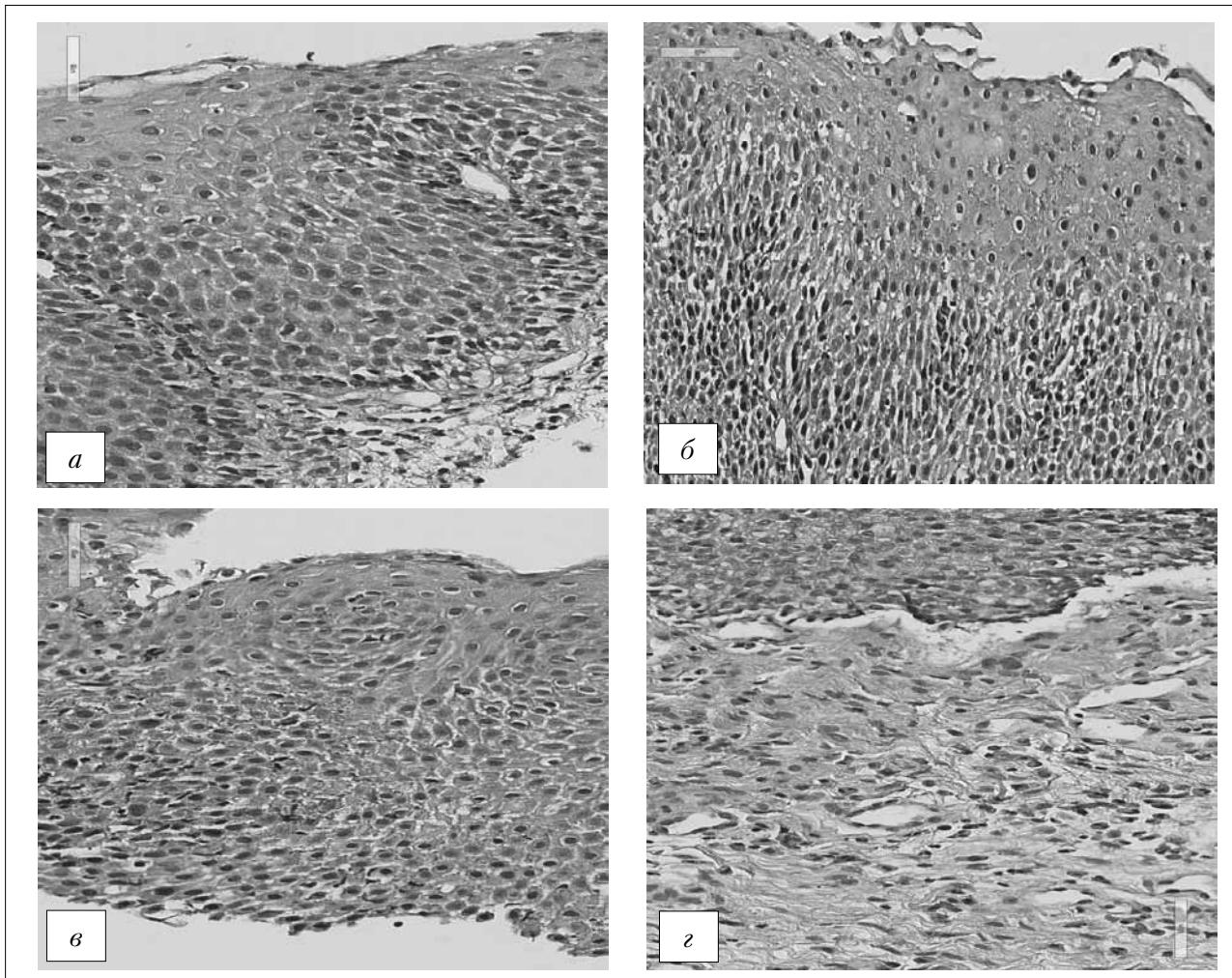


Рис. 5. Гистологическая картина слизистой оболочки пищевода. Окраска гематоксилином и эозином.  
 а — акантоз многослойного плоского эпителия, эозинофилы инфильтрируют весь эпителиальный пласт с поражением верхних отделов;  
 б — дегрануляция эозинофилов и выраженная гиперплазия базального слоя;  
 в — диффузное расширение межклеточных пространств и очаговая десквамация клеток на поверхности с наличием эозинофильных лейкоцитов;  
 г — собственная пластина в субэпителиальных отделах с диффузной эозинофильной инфильтрацией, очагами отека и участками фиброза

Fig. 5. Histology of esophageal mucosa, hematoxyline and eosine stain.

а — акантоз многослойного плоского эпителия, эозинофилы инфильтрируют весь эпителиальный пласт с поражением верхних отделов;

б — дегрануляция эозинофилов и выраженная гиперплазия базального слоя;

в — диффузное расширение межклеточных пространств и очаговая десквамация клеток на поверхности с наличием эозинофильных лейкоцитов;

г — собственная пластина в субэпителиальных отделах с диффузной эозинофильной инфильтрацией, очагами отека и участками фиброза

При анализе анамнеза и предоставленных при госпитализации в клинику данных обследования диагноз не вызывает затруднений. Типичная эндоскопическая картина, которая соответствует выраженной стадии по классификации EREFS, и типичная морфологическая картина свидетельствуют в пользу эозинофильного эзофагита. Вместе с тем обращает внимание ряд особенностей, которые выделяют данное наблюдение из ряда типичных случаев атопически обусловленного эозинофиль-

ного эзофагита. В первую очередь — отсутствие симптомов, характерных для эозинофильного эзофагита: пациентка не предъявляла гастроэнтерологических жалоб, важные для диагноза находки сделаны при плановом обследовании. Женский пол больной также не характерен для данного заболевания. Мужской пол — доказанный фактор риска, возможно из-за сцепленного с полом одноклонеотидного полиморфизма гена тимического стромального лимфорецептора

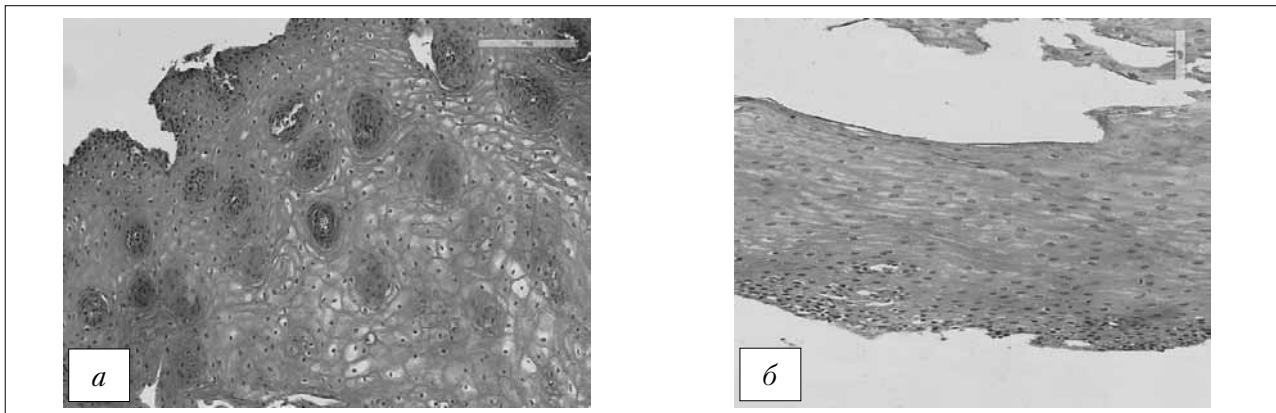


Рис. 6. Гистологическая картина слизистой оболочки пищевода в динамике. Окраска гематоксилином и эозином. Биоптаты представлены пластами многослойного плоского эпителия без подлежащей стромы, строение которых соответствует нормальным гистологическим характеристикам; дистрофические, регенераторные и воспалительные изменения отсутствуют

Fig. 6. Dynamics of esophageal mucosa histological presentation, hematoxyline and eosine stain. *a* and *b* – biopsy specimens are represents layers of multilayer squamous epithelium without underlying stroma demonstrating normal histological pattern; no signs of dystrophic, regenerative and inflammatory changes are present

[3, 5, 8]. Отсутствие аллергии и заболеваний атопической природы – также одна из особенностей клинического наблюдения. Важно отметить, что частое сочетание эозинофильного эзофагита с пищевой аллергией и атопическими заболеваниями служит обоснованием их единых патогенетических механизмов. При эозинофильном эзофагите достоверно чаще, чем в группе контроля встречаются аллергический ринит (отношение шансов 5,58; 95% ДИ 3,27–9,53), бронхиальная астма (3,06; 95% ДИ 2,01–4,66) и экзема (2,86; 95% ДИ 1,88–4,36). Вместе с тем отсутствие этих заболеваний, конечно, не служит достаточным основанием для того, чтобы исключить эозинофильный эзофагит [8]. Обследование в клинике было спланировано для уточнения диагноза и оценки динамики состояния пищевода.

При поступлении в клинику состояние удовлетворительное. Рост 170 см, масса тела 60 кг, ИМТ 21 кг/м<sup>2</sup>. Телосложение нормостеническое. Подкожно-жировая клетчатка развита умеренно. Кожный покров чистый, умеренной влажности; в поясничной области вертикальный рубец длиной около 10 см. Периферические лимфоузлы не увеличены. Костно-суставная система без видимых изменений. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет, ЧД 16 в минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные. Пульс 68 ударов в минуту, АД 110 и 80 мм рт.ст. Живот мягкий, при поверхностной пальпации безболезненный. Печень и селезенка при перкуссии не увеличены. На снятой ЭКГ: ритм синусовый, правильный, ЧСС 72 в минуту. Горизонтальное положение электрической оси сердца.

В общем анализе крови относительное количество эозинофилов (5,9%) немного выше нормы, остальные показатели в пределах нормальных значений. При биохимическом исследовании крови показатели в пределах нормы. При УЗИ органов брюшной полости отмечены умеренные диффузные изменения ткани печени; деформация желчного пузыря, взвесь в его просвете.

Проведено рентгенологическое исследование пищевода. Акт глотания не нарушен. Пищевод свободно проходим для густой бариевой взвеси, складки слизистой прослежены на всем протяжении, стенки пищевода эластичны во всех отделах. Кардия неплотно смыкается. Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы в положении лежа не определяется. Сделано заключение только о наличии недостаточности кардии. При ЭГДС пищевод проходим, стенки его эластичные, слизистая оболочка в нижнегрудном отделе белесая с минимальным поверхностным отеком. Кардия смыкается не полностью, в желудке выявлено умеренное количество желчи, складки слизистой оболочки невысокие, ровные, слизистая оболочка желудка неравномерно гиперемирована, преимущественно в антральном отделе, угол желудка не изменен, привратник круглой формы, эластичен, проходим. Луковица двенадцатиперстной кишки средних размеров, слизистая оболочка ее гиперемирована и умеренно отечна. Постбульбарный отдел проходим. Заключение: недостаточность кардии, катаральный рефлюкс-эзофагит, антральный гастрит.

Взята биопсия слизистой оболочки пищевода из нижне- и среднегрудного отделов пищевода. При гистологическом исследовании биоптаты представлены фрагментами многослойного пло-

Таблица 4

## Дифференциальный диагноз эозинофильного и лекарственного эзофагита

Показатели	Идиопатический эозинофильный эзофагит	Лекарственный эзофагит
Эпидемиологические особенности	Молодые мужчины Дети	Любой пол и возраст
Симптомы	Дисфагия, «вклиниение» пищи в пищевод	Одинофагия, дисфагия, загрудинная боль
Особенности анамнеза жизни	Аллергия Бронхиальная астма, атопический дерматит, вазомоторный ринит	Связь с приемом лекарственных препаратов, БАД
Эндоскопические особенности	Эксудат Кольца Отек Борозды Стриктуры	Язва (в том числе «целующиеся» язвы), эрозии, часто в средней трети пищевода

ского эпителия без подлежащей стромы со слабо выраженным регенераторными и дистрофическими изменениями (рис. 6).

*По данным обследования признаков поражения пищевода не получено, что не характерно для хронического рецидивирующего течения эозинофильного эзофагита. Особенность настоящего наблюдения в том, что длительное употребление БАД предшествовало появлению эозинофильной инфильтрации слизистой оболочки пищевода, а отказ от их приема сопровождался полной эндоскопической и гистологической ремиссией заболевания. Характер клинического течения свидетельствует о лекарственной природе заболевания.*

**Сформулирован клинический диагноз:** лекарственный эозинофильный эзофагит, обусловленный приемом биологически активных добавок.

## Обсуждение

Эозинофильная инфильтрация пищевода наблюдается при ряде заболеваний и требует широкого дифференциального диагноза для выяснения ее причины. Она встречается, как описано выше, при ГЭРБ (обычно наблюдается до 7 эозинофилов в поле зрения), при эозинофильном эзофагите, а также при гиперэозинофильном синдроме и эозинофильном гастроэнтерите (сочетается с эозинофилией других отделов желудочно-кишечного тракта), при воспалительных заболеваниях кишечника, паразитарной или грибковой инвазии, системных заболеваниях соединительной ткани [17, 22]. Описанное клиническое наблюдение демонстрирует эозинофильную инфильтрацию при приеме БАД.

Таким образом, речь идет об индуцированном лекарственными препаратами эзофагите. Хорошо раскрывает это понятие англоязычный термин «pill-induced esophagitis» — «эзофагит, индуцированный таблетками» [17, 22].

В составленной нами таблице представлены характерные признаки идиопатического эозинофильного и лекарственного эзофагитов (табл. 4, 5). Часто лекарственный эзофагит характеризуется достаточно яркой клинической симптоматикой с мучительной одинофагией и дисфагией и эндоскопической картиной с язвами и эрозиями пищевода [23, 24, 25]. Вместе с тем, очевидно, что эти особенности зависят от медикамента, который вызвал эзофагит, и подавляющее большинство описанных в литературе случаев связаны с приемом нестероидных противовоспалительных средств, бифосфонатов или агрессивных БАД (например, экстракт гарцинии камбоджийской, представляющий собой гидроксилимонную кислоту) с ульцерогенным эффектом [23, 24, 25]. Особенностью представленного клинического наблюдения является случайное (без активного обращения к врачу с «пищеводными» жалобами) обнаружение поражения пищевода при плановом обследовании. Данная история болезни ставит вопрос о реальной частоте лекарственного эзофагита без яркой клинической симптоматики.

Морфологическая картина эозинофильного эзофагита, как иммунологически обусловленного заболевания, неспецифична. В табл. 5 перечислены морфологические признаки идиопатического эозинофильного эзофагита [3, 6, 8], все представленные характеристики встречаются при лекарственном эзофагите с эозинофильной инфильтрацией пищевода [17, 22, 24, 25]. Таким образом, при гистологическом исследовании некоторые случаи лекарственного эзофагита могут быть неотличимы от иммунологически обусловленного идиопатического эозинофильного эзофагита.

## Заключение

У пациентов с жалобами на дисфагию, наличием эозинофилии периферической крови, сужением пищевода, образованием в слизистой оболочке пищевода циркулярных или продольных

Таблица 5

Морфологические признаки идиопатического эозинофильного и лекарственного эзофагита с эозинофильной инфильтрацией пищевода

Идиопатический эозинофильный эзофагит	Лекарственный эзофагит с эозинофильной инфильтрацией пищевода
Большие признаки: более 15 эозинофилов в поле зрения микроскопа высокого разрешения, х400 эозинофильные микроабсцессы (скопление 4 эозинофилов и более в пределах эпителиального пласта) поверхностно расположенные эозинофильные инфильтраты дегрануляция эозинофилов	+ + + +
Малые признаки: гиперплазия базального слоя эпителия (более 20% толщины эпителия) межклеточный отек удлинение сосочков собственной пластинки слизистой оболочки (более 75% толщины эпителия), склероз собственной пластинки	+ + +

складок, определяемых при ЭГДС, в круг дифференциального диагноза необходимо включать иммунологически опосредованное заболевание – идиопатический эозинофильный эзофагит.

Эозинофильный эзофагит является морфологическим диагнозом и для его подтверждения необходимо проведение биопсии пищевода (по 2 фрагмента из проксимального и дистального отдела пищевода). Критерием установления диагноза служит выявление более 15 эозинофилов в поле зрения при увеличении в 400 раз.

Первичная заболеваемость идиопатическим эозинофильным эзофагитом неуклонно растет

и сейчас оценивается как 1–20 на 100 000 населения в год (в среднем 7), с распространностью 13–49 на 100 000 населения [8].

Большое значение имеет дифференциальный диагноз идиопатического эозинофильного эзофагита и ГЭРБ, при этом следует учитывать возможность их сочетания. Эозинофилия пищевода может развиваться в рамках лекарственного поражения, что делает важным анализ в каждом случае лекарственного анамнеза и возможного приема биологически активных добавок.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict interest.** The authors declare no conflict of interest.

### Литература

- Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Lapina T.L., Sheptulin A.A., Storonova O.A., Andreev D.N. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению дисфагии Рог журн гастроэнт гепатол колопроктол 2015; 25(5):84-93 [Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Lapina T.L., Sheptulin A.A., Storonova O.A., Andreev D.N. Diagnosis and treatment of dysphagia: clinical guidelines of Russian gastroenterological associations. Ross z gastroenterol geopolat koloproktol 2015; 25(5):84-93].
- Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Баранская Е.К., Дронова О.Б., Зайратьянц О.В., Сайфутдинов Р.Г., Шептулин А.А., Лапина Т.Л., Пирогов С.С., Кучерявый Ю.А., Сторонова О.А., Андреев Д.Н. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагальной рефлюксной болезни Рог журн гастроэнт гепатол колопроктол 2017; 27(4):75-95 [Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Baranskaya Ye.K., Dronova O.B., Zayratyants O.V., Sayfutdinov R.G., Sheptulin A.A., Lapina T.L., Pirogov S.S., Kucheryavy Yu.A., Storonova O.A., Andreev D.N. Diagnosis and treatment of a gastroesophageal reflux disease: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. Ross z gastroenterol geopolat koloproktol 2017; 27(4):75-95].
- Ivashkin V.T., Баранская Е.К., Кайбышева В.О., Трухманов А.С., Шептулин А.А. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологическая ассоциация по диагностике и лечению эозинофильного эзофагита, М. 2013, <http://www.gastro.ru/userfiles/RecomEE.pdf> [Ivashkin V.T., Baranskaya Ye.K., Trukhmanov A.S., Sheptulin A.A. Diagnosis and treatment of eosinophilic esophagitis: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association, M. 2013, <http://www.gastro.ru/userfiles/RecomEE.pdf>].
- Ivashkin V.T., Баранская Е.К., Кайбышева В.О., Иванова Е.В., Федоров Е.Д. Эозинофильный эзофагит: обзор литературы и описание собственного наблюдения. Рог журн гастроэнт гепатол колопроктол 2012; 22(1):71-81 [Ivashkin V. T., Baranskaya Ye.K., Kaybysheva V.O., Ivanova Ye.V., Fedorov Ye.D. Eosinophilic esophagitis: review of literature and clinical case presentation. Ross z gastroenterol geopolat koloproktol 2012; 22(1):71-81].
- Трухманов А.С., Ивашкина Н.Ю. Эозинофильный эзофагит. В кн. «Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения» / Под ред. В.Т. Ивашкина, 2-е изд., М.: Литерра 2011: 267-9 [Trukhmanov A.S., Ivashkina N.Yu. Eosinophilic esophagitis. In : «Rational pharmacotherapy digestive disease» / ed.: V.T. Ivashkin, 2<sup>nd</sup> ed., M.: Literra 2011:267-9].
- Dellon E.S. et al. ACG Clinical Guideline: Evidenced Based Approach to the Diagnosis and Management of

- Esophageal Eosinophilia and Eosinophilic Esophagitis. Am J Gastroenterol 2013; 108:679-92.
7. Liacouras C.A., Furuta G.T., Hirano I. et al. Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults. J Allergy Clin Immunol 2011; 128(1):3.e6-20.e6.
  8. Lucendo A.J., Molina-Infante J., Arias Á., von Arnim U., Bredenoord A.J., Bussmann C., Amil Dias J., Bove M., González-Cervera J., Larsson H., Miehlke S., Papadopoulou A., Rodríguez-Sánchez J., Ravelli A., Ronkainen J., Santander C., Schoepfer A.M., Storr M.A., Terreehorst I., Straumann A., Attwod S.E. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. United European Gastroenterol J. 2017;5(3):335-358. doi: 10.1177/2050640616689525
  9. Cheng E. Proton pump inhibitors for eosinophilic oesophagitis. Curr Opin Gastroenterol. 2013;29(4):416-20.
  10. Lucendo AJ, Arias A, Molina-Infante J. Efficacy of proton pump inhibitor drugs for inducing clinical and histologic remission in patients with symptomatic esophageal eosinophilia: a systematic review and meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol 2016;14:13-22.e1.
  11. Wechsler J.B., Schwartz S., Amsden K., Kagalwalla A.F. Elimination diets in the management of eosinophilic esophagitis. J Asthma Allergy 2014;7:85-94. doi: 10.2147/JAA.S47243.
  12. Molina-Infante J., Arias A., Barrio J., Rodríguez-Sánchez J., Sanchez-Cazalilla M., Lucendo A.J. Four-food group elimination diet for adult eosinophilic esophagitis: A prospective multicenter study. J Allergy Clin Immunol 2014; Nov;134(5):1093-9.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2014.07.023.
  13. Gómez-Torrijos E, García-Rodríguez R, Castro-Jiménez A, Rodríguez-Sánchez J, Méndez Díaz Y, Molina-Infante J. The efficacy of step-down therapy in adult patients with proton pump inhibitor-responsive oesophageal eosinophilia. Aliment Pharmacol Ther 2016;43(4):534-40. doi: 10.1111/apt.13496.
  14. Attwod S.E.A., Smyrk T.C., Demeester T.R., Jones J.B. Esophageal eosinophilia with dysphagia: a distinct clinicopathologic syndrome. Dig Dis Sci 1993; 38:109-16.
  15. Straumann A., Spichtin H.P., Bernoulli R., Loosli J., Vöglin J. Idiopathic eosinophilic esophagitis: a frequently overlooked disease with typical clinical aspects and discrete endoscopic findings. Schweiz Med Wochenschr 1994; 124:1419-29. In German.
  16. Furuta G.T., Katzka D.A. Eosinophilic Esophagitis N Engl J Med 2015; 373(17): 1640-1648. doi:10.1056/NEJMra1502863.
  17. Yantis R.K. Eosinophils in the GI tract: How many is too many and what do they mean? Modern Pathology 2015; 28: S7-S21
  18. Eluri S., Dellon E.S. PPI-responsive esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis: More similarities than differences Curr Opin Gastroenterol 2015; 31(4): 309-15
  19. Kia L., Hirano I. Distinguishing GERD from eosinophilic oesophagitis: concepts and controversies. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2015;12(7):379-86.
  20. Schoepfer A.M., Safranova E., Bussmann C. et al. Delay in diagnosis of eosinophilic esophagitis increases risk for stricture formation in a time-dependent manner. Gastroenterology. 2013; 145(6): 1230.e1-1236.e2.
  21. Hirano I., Moy N., Heckman M.G. et al. Endoscopic assessment of the oesophageal features of eosinophilic oesophagitis: validation of a novel classification and grading system. Gut 2013; 62:489-95.
  22. Noffsinger A.E. Update on esophagitis: controversial and underdiagnosed causes. Arch Pathol Lab Med. 2009;133(7):1087-95. doi: 10.1043/1543-2165-133.7.1087.
  23. Лапина Т.Л., Золникова О.Ю., Ивашин В.Т., Напалкова Н.Н., Трухманов А.С., Кон'ков М.Ю., Пономарев А.Б. Острая лекарственная язва пищевода: быстрое заживление на фоне лечения лансофедом РОС журн гастроэнт гепатол колопроктол 2000; 10(5):85-87 [Lapina T.L., Zolnikova O.Yu., Ivashkin V.T., Napalkova N.N., Trukhmanov A.S., Kon'kov M.Yu., Ponomarev A.B. Acute drug-induced esophageal ulcer: rapid healing at Lansofed treatment. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2000; 10(5):85-87].
  24. Kim S.H., Jeong J.B., Kim J.W., Koh S.J., Kim B.G., Lee K.L., Chang M.S., Im J.P., Kang H.W., Shin C.M. Clinical\_and\_endoscopic\_characteristics\_of drug-induced\_esophagitis. World J Gastroenterol 2014; 20(31):10994-9. doi: 10.3748/wjg.v20.i31.10994.
  25. Kim J.W., Kim B.G., Kim S.H., Kim W., Lee K.L., Byeon S.J., Choi E., Chang M.S. Histomorphological and Immunophenotypic\_Features\_of\_Pill-Induced\_Esophagitis. PLoS One. 2015 Jun 5;10(6): e0128110. doi: 10.1371/journal.pone.0128110.

# Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

В.Т. Ивашкин<sup>1</sup>, И.В. Маев<sup>2</sup>, А.С. Трухманов<sup>1</sup>, Е.К. Баранская<sup>1</sup>, О.Б. Дронова<sup>3</sup>,  
О.В. Зайратьянц<sup>2</sup>, Р.Г. Сайфутдинов<sup>4</sup>, А.А. Шептулин<sup>1</sup>, Т.Л. Лапина<sup>1</sup>,  
С.С. Пирогов<sup>5</sup>, Ю.А. Кучерявый<sup>2</sup>, О.А. Сторонова<sup>1</sup>, Д.Н. Андреев<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Оренбург, Российская Федерация

<sup>4</sup>Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, г. Казань, Российская Федерация

<sup>5</sup>Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена, филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация

## Diagnostics and treatment of gastroesophageal reflux disease: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association

V.T. Ivashkin<sup>1</sup>, I.V. Mayev<sup>2</sup>, A.S. Trukhmanov<sup>1</sup>, Ye.K. Baranskaya<sup>1</sup>, O.B. Dronova<sup>3</sup>, O.V. Zayratyants<sup>2</sup>, R.G. Sayfutdinov<sup>4</sup>, A.A. Sheptulin<sup>1</sup>, T.L. Lapina<sup>1</sup>, S.S. Pirogov<sup>5</sup>, Yu.A. Kucheryavy<sup>2</sup>, O.A. Storonova<sup>1</sup>, D.N. Andreyev<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

<sup>2</sup> Federal state government-financed educational institution of higher education «Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

<sup>3</sup> Federal state government-financed educational institution of higher education «Orenburg State Medical University», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Orenburg, the Russian Federation

<sup>4</sup> Federal state government-financed educational institution of higher education «Kazan state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Kazan, the Russian Federation

<sup>5</sup> Gertsen Moscow oncological research institute, branch Federal government-financed institution «National Medical Research Radiological Centre», Ministry of healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

**Цель публикации.** Познакомить практикующих врачей с новейшими данными о методах адекватной диагностики, тактике лечения и особенностях рациональной фармакотерапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), основанными на принципах доказательной медицины.

**Основные положения.** По распространенности ГЭРБ занимает первое место среди гастро-

**Aim of publication.** To present the latest data on adequate diagnostic methods, treatment approaches and features of rational pharmacotherapy of gastroesophageal reflux disease (GERD) based on the principles of evidence-based medicine to general practitioners.

**Summary.** The prevalence of GERD occupies the first place of other gastroenterological diseases. The heart-burn that is a leading GERD symptom is present at

Трухманов Александр Сергеевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: troukh@mail.com; 119991, Москва, ул. Погодинская, д.1, стр. 1

Trukhmanov Alexander S. – MD, PhD, professor of Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, Sechenov University. Contact information: troukh@mail.com; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld 1.

Поступила: 01.03.2017 / Received: 01.03.2017

энтерологических заболеваний. Ведущий симптом ГЭРБ — изжогу — выявляют у 20–40% населения развитых стран. В России распространенность ГЭРБ составляет 18–46%. Диагностика ГЭРБ на ранних стадиях основана на первичной обращаемости и анализе клинической картины заболевания. Эзофагогастроуденоскопия (ЭГДС) дает возможность определить наличие рефлюкс-эзофагита, оценить степень его выраженности, выявить цилиндроклеточную метаплазию эпителия пищевода. При рефрактерном течении заболевания (отсутствие убедительной клинической и эндоскопической ремиссии в течение 4–8 нед проведения терапии ингибитором протонной помпы — ИПП — в стандартной дозе), а также наличии осложнений заболевания (стректуры, пищевод Барретта) необходимо проведение обследования в условиях специализированного стационара или гастроэнтерологической клиники, в том числе в амбулаторных подразделениях этих учреждений. При необходимости больным должны быть проведены ЭГДС с биопсией стенки пищевода и гистологическим исследованием биоптатов для исключения пищевода Барретта, adenокарциномы и эозинофильного эзофагита; внутрипищеводная суточная pH-метрия или pH-импедансметрия; пищеводная манометрия высокого разрешения; рентгенологическое исследование пищевода и желудка.

Лечение пациентов с ГЭРБ должно быть индивидуализировано в соответствии с клиническими проявлениями заболевания и выраженностью симптомов. Цель лечения — устранение симптомов, при эрозивном эзофагите — заживление эрозий и предупреждение осложнений, при пищеводе Барретта — профилактика прогрессирования и развития дисплазии и adenокарциномы пищевода.

На сегодняшний день ИПП считаются наиболее эффективными и безопасными препаратами для лечения ГЭРБ. ИПП применяют для проведения длительной основной (не менее 4–8 нед) и поддерживающей (6–12 мес) терапии. Патогенетически обоснованным терапевтическим способом уменьшения «кислотного кармана» и нейтрализации кислоты в области пищеводно-желудочного перехода у больных с ГЭРБ является приём альгинатов, которые формируют механический барьер-плот, который предотвращает заброс содержимого желудка в пищевод. Антациды применяют как в качестве монотерапии редко возникающей изжоги, не сопровождающейся развитием эзофагита, так и в схемах комплексной терапии ГЭРБ для быстрого устранения симптомов. Адсорбенты используют как в качестве монотерапии неэрзивной рефлюксной болезни, так и в составе комплексной терапии ГЭРБ, особенно при смешанном (кислотный+желчный) рефлюксе. Прокинетические препараты способствуют восстановлению нормального физиологического состояния пищевода, воздействуя на патогенетические механизмы ГЭРБ, уменьшая количество преходящих расслаблений нижнего пищеводного сфинктера и улучшая пищеводный клиренс благодаря стимуляции двигательной функции нижележащих отделов пищеварительного тракта. Прокинетики могут быть применены в составе комплексной терапии ГЭРБ вместе с ИПП.

20–40% of the population of developed countries. The prevalence of GERD in Russia ranges 18–46%. Diagnosis of GERD early stages is based on the primary appealability and clinical presentation evaluation. Esophagogastroduodenoscopy (EGDS) gives the chance to define the presence of reflux esophagitis, to estimate severity grade, to reveal development of esophageal epithelium columnar metaplasia. At the refractory course (lack of conclusive clinical and endoscopic remission within 4–8 wks of treatment by standard dose of proton pump inhibitor — PPI), and development of complications (strictures, Barret's esophagus) examination within specialized hospital or gastroenterological clinic is required, including their out-patient departments. Under certain indications the patient should undergo EGDS with esophageal biopsy and histological examination of biopsy specimens to rule out the Barret's esophagus, esophageal adenocarcinoma and/or eosinophilic esophagitis; intraesophageal 24-hour pH-metry or pH-impedance measurement; high resolution esophageal manometry; X-ray study of the esophagus and stomach.

The treatment of GERD has to be individualized according to the pattern and severity of clinical symptoms. The goal of treatment is symptom relief, at erosive esophagitis — healing of erosions and complication prevention, at Barret's esophagus — prophylaxis of disease progression and dysplasia and adenocarcinoma development.

Nowadays PPIs are considered as the most effective and safe agents for GERD treatment. PPIs are applied for the long-term baseline treatment (no less than 4–8 wks) and maintenance therapy (6–12 months). Intake of alginates is pathogenically reasonable therapeutic approach for reduction of «acid pocket» and acid neutralization in the area of gastro-esophageal junction in GERD patients by formation of mechanical barrier raft which prevents reflux of the stomach content into the esophagus. Antacid monotherapy is recommended for the cases of rare heartburn which is not accompanied by esophagitis and in complex modes of GERD treatment for achievement of rapid symptom relief. Adsorbents are applied as monotherapy at non-erosive reflux disease, and as a component of comprehensive GERD treatment, especially of the cases of mixed (acid + biliary) refluxes. Prokinetic drugs promote recovery of a normal physiological state of the esophagus, controlling the pathogenic mechanisms of GERD, reducing the number of transient lower esophageal sphincter relaxations and improving esophageal clearance due to stimulation of the lower gastrointestinal motor function. Prokinetics can be applied as a component of comprehensive treatment of GERD along with PPI.

Anti-reflux surgery is indicated in complicated cases (recurrent bleeding, peptic esophageal strictures, development of Barret's esophagus with high-grade epithelial dysplasia, frequent aspiration pneumonias). Surgical treatment of GERD is more effective in patients with typical manifestations and positive treatment response to PPIs.

**Conclusion.** Implementation of clinical guidelines can promote improvement of healthcare quality for GERD patients and prevent complications, in particular if terms

Антирефлюксное хирургическое лечение показано при осложненном течении заболевания (повторные кровотечения, пептические стриктуры пищевода, развитие пищевода Барретта с дисплазией эпителия высокой степени, часто возникающие аспирационные пневмонии). Хирургическое лечение ГЭРБ более эффективно у пациентов с ее типичными проявлениями и при эффективности лечения ИПП.

**Заключение.** Выполнение клинических рекомендаций может способствовать улучшению качества оказания медицинской помощи пациентам с ГЭРБ и профилактики осложнений, в частности при соблюдении необходимых сроков лечения, проведении активного амбулаторного наблюдения за соответствующими группами больных.

**Ключевые слова:** гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, гастроэзофагеальный рефлюкс, рефлюкс-эзофагит, неэрозивная рефлюксная болезнь, «кислотный карман», ингибитор протонной помпы, альгинат, антагид, прокинетический препарат.

**Для цитирования:** Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Баранская Е.К., Дронова О.Б., Зайратьянц О.В., Сайфутдинов Р.Г., Шептулин А.А., Лапина Т.Л., Пирогов С.С., КучерявыЙ Ю.А., Сторонова О.А., Андреев Д.Н. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. РОС журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2017; 27(4):75-95.

DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-4-75-95

of treatment will be observed, at active outpatient follow-up for certain groups of patients.

**Key words:** gastroesophageal reflux disease, gastroesophageal reflux, reflux esophagitis, non-erosive reflux disease, «acid pocket», proton pump inhibitor, alginate, antacid, prokinetic drug.

## Введение

За истекшие после выпуска клинических рекомендаций по диагностике и лечению *гастроэзофагеальной рефлюксной болезни* (ГЭРБ) 3 года получены новые данные об эффективных методах диагностики и лечения пациентов с этим заболеванием, в связи с чем возникла необходимость публикации настоящей редакции рекомендаций. Проблема ГЭРБ по-прежнему весьма актуальна. По распространенности ГЭРБ занимает первое место среди гастроэнтерологических заболеваний. Изжога — ведущий симптом ГЭРБ — наблюдается у 20–40% населения развитых стран. В России распространенность ГЭРБ составляет 18–46% [Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., 2011]. Актуальность ГЭРБ обусловлена также тем, что она приводит к значительному снижению качества жизни больного, особенно при ночной симптоматике, появлению внепищеводных симптомов (боли в груди, упорный кашель) и риску возникновения таких осложнений, как кровотечение из язв и эрозий, развитие пептических стриктур и, что вызывает наибольшую настороженность, *аденокарциномы пищевода* (АКП) на фоне пищевода Барретта. Определенные трудности возникают при лечении больных с ГЭРБ. Если сроки заживления язв *двенадцатиперстной кишки*

(ДПК) составляют в среднем 3–4 нед, язв желудка — 4–6 нед, то продолжительность заживления эрозий пищевода у многих больных может достигать 8–12 нед. При этом у части больных наблюдаются рефрактерность к антисекреторным препаратам и низкая приверженность лечению.

После прекращения приема лекарственных препаратов быстро возникает рецидив заболевания, который является главным фактором риска развития пищевода Барретта — предраковой патологии пищевода.

**Цель** настоящих рекомендаций — изложение новейших достоверных данных о методах адекватной диагностики, тактике лечения и особенностях рациональной фармакотерапии ГЭРБ, основанной на принципах доказательной медицины.

## Определение

ГЭРБ — хроническое рецидивирующее заболевание, обусловленное нарушением моторно-эвакуаторной функции органов гастроэзофагеальной зоны и характеризующееся регулярно повторяющимся забросом в пищевод содергимого желудка, а иногда и ДПК, что приводит к появлению клинических симптомов, ухудшающих качество жизни пациентов, повреждению *слизистой оболочки* (СО) дистального отдела пищевода с раз-

витием в нем дистрофических изменений неороговевающего многослойного плоского эпителия, катарального или эрозивно-язвенного эзофагита (рефлюкс-эзофагит), а у части больных — цилиндроклеточной метаплазии [1–3].

*Неэрозивную рефлюксную болезнь* (НЭРБ) и эрозивный эзофагит следует рассматривать как две формы ГЭРБ. НЭРБ — субкатегория ГЭРБ, характеризующаяся наличием вызванных рефлюксом и снижающих качество жизни симптомов без эрозий СО пищевода, выявляемых при проведении обычного эндоскопического исследования, в отсутствие антисекреторной терапии в данный момент. Подтвердить диагноз НЭРБ могут результаты проб с *ингибиторами протонной помпы* (ИПП), выявление патологического рефлюкса при рН-метрии или специфических эндоскопических признаков эзофагита при проведении исследований с использованием высокотехнологичных методов (увеличение с высоким разрешением, узкоспектральная эндоскопия) [4–6].

НЭРБ следует дифференцировать от функциональной изжоги, при которой отсутствует патологический желудочно-пищеводный рефлюкс. У пациентов с функциональной изжогой, составляющих небольшую гетерогенную группу, механизмы развития симптомов различны. Лекарственные пробы с применением антисекреторных препаратов нельзя считать специфичными, однако их отрицательный результат демонстрирует высокую вероятность отсутствия ГЭРБ [7].

Пищевод Барретта — замещение плоского эпителия железистым цилиндрическим метаплазированным в СО дистального отдела пищевода, выявляемое при эндоскопическом исследовании и подтверждённое наличием кишечной метаплазии при гистологическом исследовании биоптата, в ряде случаев повышающее риск развития АКП [8–11].

## Эпидемиология

Распространенность ГЭРБ среди взрослого населения составляет до 40%. Результаты широких эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что 40% людей постоянно (с различной частотой) испытывают изжогу, которая является основным симптомом ГЭРБ. В России распространенность ГЭРБ среди взрослого населения составляет 18–46%, причем у 45–80% больных с ГЭРБ обнаруживают эзофагит. В общей популяции населения распространенность эзофагита оценивают в 5–6%, при этом у 65–90% больных отмечается незначительно и умеренно выраженный эзофагит, у 10–35% — тяжелый эзофагит [12–16]. Частота возникновения тяжелого эзофагита в общей популяции составляет 5 случаев на 100000 населения в год. Распространенность

пищевода Барретта среди больных с эзофагитом приближается к 8%, колеблясь от 5 до 30%.

В последние десятилетия наблюдается рост заболеваемости АКП, которая развивается на фоне прогрессирования диспластических изменений в метаплазированном по кишечному типу эпителии СО дистального отдела пищевода. АКП и дисплазия высокой степени ежегодно развиваются у 0,4–0,6% больных с пищеводом Барретта с кишечной метаплазией. АКП ежегодно образуется у 0,5% больных при низкой степени дисплазии эпителия, у 6% — при высокой степени и менее чем у 0,1% — в отсутствие дисплазии [1, 8, 9, 11].

## Кодирование по МКБ-10

K21 Гастроэзофагеальный рефлюкс

K21.0 Гастроэзофагеальный рефлюкс с эзофагитом (рефлюкс-эзофагит)

K21.9 Гастроэзофагеальный рефлюкс без эзофагита

K22.1 Язва пищевода

## Основные факторы патогенеза

ГЭРБ — кислотозависимое заболевание, при котором соляная кислота желудочного сока служит основным повреждающим фактором при развитии клинических симптомов и морфологических проявлений ГЭРБ. Патологический рефлюкс при этом возникает вследствие недостаточности *нижнего пищеводного сфинктера* (НПС), т.е. ГЭРБ — заболевание с исходным нарушением двигательной функции верхних отделов желудочно-кишечного тракта [7, 17–19].

Ключевой фактор патогенеза ГЭРБ — патологически высокая частота и/или длительность эпизодов заброса содержимого желудка в пищевод. Целостность СО пищевода обусловлена равновесием между факторами агрессии и способностью СО противостоять повреждающему действию содержимого желудка, забрасываемого при *гастроэзофагальном рефлюксе* (ГЭР). Нарушение этого равновесия у большой части пациентов сопровождается существенным замедлением восстановления рН в дистальной части пищевода после каждого эпизода рефлюкса. Клиренс пищевода нарушается вследствие воздействия нескольких факторов: ослабления перистальтики грудного отдела пищевода, снижения секреции слюны и муцина [20].

Первым барьером, дающим цитопротективный эффект, является слой слизи, покрывающий эпителий пищевода и содержащий муцин [21]. Слизистый слой является одним из ключевых составляющих химического клиренса пищевода и восстановления рН в нем до нормальных показателей, нарушение которого способствует ухудшению очищения пищевода от попавшего в него

кислого, слабокислого или слабощелочного содержимого желудка. Секреция муцинов в слизи при ГЭРБ снижается в зависимости от тяжести эзофагита [49–51], что является дополнительным фактором, предрасполагающим к развитию эрозивно-эзофагита в условиях продолжающегося ГЭР, поэтому дополнительное повышение защитных свойств слизистого барьера наряду с кислотосупрессией является важным компонентом лечения ГЭРБ [22–24] (**УДД 3, УУР В**).

При значительном увеличении секреции соляной кислоты в желудке существенно повышается риск возникновения ГЭРБ.

У подавляющего большинства больных с ГЭРБ эпизоды рефлюкса возникают преимущественно во время *прекращающих расслаблений нижнего пищеводного сфинктера* (ПРНПС), когда антирефлюксный барьер между желудком и пищеводом обычно исчезает на 10–15 с независимо от акта глотания [14]. ПРНПС, принципиальный механизм рефлюкса, у больных с ГЭРБ осуществляются через те же проводящие пути от дорсального ядра блуждающего нерва (*nucleus dorsalis* и *nucleus ambiguus*), которые опосредуют перистальтику пищевода и ПРНПС у здорового человека. Механорецепторы, расположенные в верхней части желудка, реагируют на повышение давления внутри органа и посыпают сигналы в задний мозг по афферентным волокнам блуждающего нерва. В центрах заднего мозга, воспринимающих эти сигналы, формируются моторные программы ПРНПС, по нисходящим путям достигающие НПС. Эфферентные пути осуществляются через блуждающий нерв, где оксид азота является постгангионарным нейротрансмиттером. Сокращение ножек диафрагмы контролируется дыхательным центром, находящимся в стволе мозга, и ядром диафрагмального нерва. При повышении внутрибрюшного давления в случае его совпадения с ПРНПС существенно увеличивается вероятность кислого рефлюкса.

В настоящее время в понимании механизма ГЭР следует руководствоваться парадигмой взаимного влияния ПРНПС и последствий деструктуризации зоны пищеводно-желудочного перехода. Слабость ножек диафрагмы приводит либо к задержке начала действия, либо к существенной деградации собственно компрессионного воздействия сокращения диафрагмы на НПС. *Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы* (ГПОД) в зависимости от ее размеров и строения оказывает механическое воздействие на НПС: ухудшает антирефлюксную функцию во время ПРНПС и/или снижает собственно тоническую составляющую сфинктера. Наиболее важное следствие деструктуризации зоны пищеводно-желудочного соединения — заброс в пищевод относительно больших объемов жидкого содержимого желудка в период ПРНПС [14, 25].

У значительного числа больных эпизоды ГЭР развиваются при нормальных показателях давления НПС. Механизм ГЭР связан с высоким градиентом давления между желудком и пищеводом, обусловленным различными причинами: у части пациентов — нарушением эвакуации содержимого желудка, у другой — высоким внутрибрюшным давлением. В этих случаях ГЭР развиваются вследствие неспособности запирательных механизмов противодействовать высокому градиенту давления между желудком и пищеводом [26, 27].

Кроме того, после приема пищи на поверхности содержимого желудка в зоне пищеводно-желудочного перехода образуется слой кислоты (средний pH 1,6), названный «кислотным карманом», который формируется и у здоровых людей, и у больных с ГЭРБ [28, 29]. Это область в полости желудка и/или зоне пищеводно-желудочного перехода, образующаяся после приема пищи, которая характеризуется относительно высокой кислотностью [30] и является резервуаром кислого содержимого, забрасываемого в пищевод во время ГЭР.

Риск развития кислого ГЭР определяется положением «кислотного кармана» относительно диафрагмы. Перемещение его выше уровня диафрагмы приводит к развитию патологических кислых рефлюков не только в постприандиальном периоде. Из этого следует вывод, что «кислотный карман» может представлять собой перспективную мишень при лечении ГЭРБ, особенно в случае необходимости уменьшения выраженности постприандиальной изжоги [29, 31]. (**УДД 1, УУР А**).

Таким образом, с патофизиологической точки зрения ГЭРБ — кислотозависимое заболевание, развивающееся на фоне первичного нарушения двигательной функции верхних отделов пищеварительного тракта. В патогенезе НЭРБ особую роль играют особенности СО пищевода.

## Клиническая картина

### Пищеводные проявления

Наиболее широко в мире применяют Монреальскую классификацию клинических проявлений ГЭРБ [32], в которой они разделены на две большие группы: пищеводные и вне-пищеводные. Пищеводные проявления включают такие клинические синдромы, как типичный симптомокомплекс рефлюкса и некардиальной боли в груди, а также синдромы, при которых, кроме жалоб больных, отмечаются эндоскопические признаки заболевания (эзофагит, пищевод Барретта, стриктуры и др.).

Типичный симптомокомплекс рефлюкса включает изжогу, отрыжку, срыгивание, одинофагию, которые мучительны для пациентов, значительно

ухудшают качество их жизни, оказывают негативное влияние на работоспособность. Особенно значительно снижается качество жизни больных с ГЭРБ, у которых ее клинические симптомы возникают в ночное время [1, 3, 15].

Изжога, наиболее характерный симптом, наблюдающийся у 83% больных, возникает вследствие длительного контакта содержимого желудка со СО. Для данного симптома характерно увеличение его выраженности при погрешностях в диете, приеме алкоголя и газированных напитков, физическом напряжении, наклонах и в горизонтальном положении [33, 34].

Отрыжка, один из ведущих симптомов ГЭРБ, возникает у 52% больных с ГЭРБ. Как правило, она усиливается после еды и приема газированных напитков. Срыгивание, наблюдаемое у некоторых больных с ГЭРБ, усиливается при физическом напряжении и положении тела, способствующем регургитации.

Дисфагия и одинофагия наблюдаются у 19% пациентов с ГЭРБ. В основе их возникновения лежит гипermоторная дискинезия пищевода, а причиной одинофагии может быть также эрозивно-язвенное поражение СО. Появление более стойкой дисфагии и одновременное уменьшение выраженности изжоги могут свидетельствовать о формировании стеноза пищевода как доброкачественного, так и злокачественного характера.

Некардиальные боли в груди и по ходу пищевода могут создавать впечатление коронарных болей — так называемый симптом «pop-cardiac chest pain». Эти боли купируются нитратами, но в отличие от стенокардии не связаны с физической нагрузкой. Они возникают вследствие гипermоторной дискинезии пищевода (вторичный эзофагоспазм), причиной которой может быть дефект системы ингибирующего трансмиттера — оксида азота. Пусковым моментом для возникновения эзофагоспазма и соответственно болей служит патологический желудочно-пищеводный рефлюкс.

### **Внепищеводные проявления**

Внепищеводные проявления ГЭРБ включают бронхолегочный, оториноларингологический и стоматологический синдромы.

Многообразные симптомы и синдромы подразделяют на две группы: те, связь которых с ГЭРБ основана на достаточно убедительных клинических доказательствах (хронический кашель, связанный с рефлюксом, хронический ларингит, бронхиальная астма и эрозии эмали зубов), и те, связь которых с ГЭРБ лишь предполагается (фарингит, синусит, лёгочный фиброз, средний отит) [32].

Многочисленные исследования показали повышение риска развития бронхиальной астмы, а также увеличения тяжести ее течения у больных

с ГЭРБ. У 30–90% больных бронхиальной астмой возникает ГЭР, обусловливая предрасположенность к ее более тяжелому течению. Причинами развития бронхобструкции при ГЭРБ являются ваго-вагальный рефлекс и микроаспирация. В таких случаях при включение в комплексную терапию ИПП повышается эффективность лечения бронхиальной астмы [35].

Першение в горле, осиплость или даже потеря голоса, сухой кашель могут быть следствием заброса содержимого желудка в гортань (отоларингологический синдром). Такую вероятность следует рассматривать в том случае, если у пациента имеется изжога. В отсутствие изжоги единственным методом, позволяющим верифицировать связь подобных симптомов с ГЭР, является 24-часовая внутрипищеводная рН-метрия/рН-импедансометрия (см. далее), с помощью которой удается установить наличие корреляции между появлением симптома и эпизодами рефлюкса (индекс симптома > 50%).

Стоматологический синдром проявляется поражением зубов вследствие повреждения зубной эмали агрессивным содержимым желудка. У больных с ГЭРБ возможны развитие кариеса и образование дентальных эрозий. В редких случаях развивается афтозный стоматит.

### **Воспалительные изменения слизистой оболочки пищевода (осложнения ГЭРБ)**

Рефлюкс-эзофагит, выявляемый при эндоскопическом исследовании, включает простой (катаральный) эзофагит, эрозии и язвы пищевода. Степень тяжести эрозивного эзофагита может быть различной — от стадии с А до стадии D по Лос-Анджелесской классификации и с 1-й по 3-ю стадию по классификации Савари–Миллера — в зависимости от площади поражения, в то время как к 4-й стадии по классификации Савари–Миллера относятся осложнения ГЭРБ: стриктуры пищевода, язвы (кровотечения из язв), пищевод Барретта [13, 17].

Для устранения стриктуры в дальнейшем требуется проведение дорогостоящих хирургических и эндоскопических (нередко повторных) процедур (букирование, оперативное вмешательство и т. д.). Каждый подобный случай следует рассматривать как следствие неадекватной консервативной терапии, что обосновывает необходимость ее совершенствования для профилактики развития стриктур. Кровотечения, обусловленные эрозивно-язвенными поражениями пищевода, могут наблюдаться как при наличии варикозно-расширенных вен пищевода, так и в их отсутствие.

Наиболее тяжелое осложнение ГЭРБ — пищевод Барретта — представляет собой развитие цилиндрического (кишечного) метаплазированного эпителия в слизистой оболочке пищевода, вследствие чего в последующем повышается риск

развития АКП. При экспозиции соляной и желчных кислот в пищеводе, с одной стороны, повышается активность протеинкиназ, инициирующих митогенную активность клеток и соответственно их пролиферацию, с другой стороны, угнетается апоптоз на пораженных участках пищевода. Примерно в 95% случаев АКП диагностируют у больных с пищеводом Барретта, поэтому основную роль в профилактике и ранней диагностике рака пищевода играют диагностика и эффективное лечение пищевода Барретта [8–11]. После применения ИПП у больных с пищеводом Барретта отмечается снижение уровня маркеров пролиферации, отсутствующее у тех пациентов, у которых сохраняется стойкий патологический кислотный рефлюкс ( $\text{pH} < 4,0$ ). Длительное применение ИПП может привести к частичной регрессии цилиндрической метаплазии на ограниченном участке.

Среди факторов риска развития осложнений ГЭРБ наибольшее значение имеют частота возникновения и длительность существования симптомов, в частности изжоги, выраженность эрозивного эзофагита, частота его рецидивов, ожирение, наличие грыжи пищеводного отверстия диафрагмы иочных рефлюксов.

Быстро прогрессирующая дисфагия и уменьшение массы тела могут свидетельствовать о развитии АКП, однако эти симптомы возникают лишь на поздних стадиях заболевания, поэтому клиническая диагностика рака пищевода, как правило, запаздывает. Вследствие этого профилактика и ранняя диагностики рака пищевода предполагают своевременное выявление и адекватное лечение пищевода Барретта.

## Этапная диагностика

### Амбулаторный этап

Диагностика ГЭРБ на ранних стадиях основана на первичной обращаемости и анализе клинической картины заболевания. В случае необходимости проводят дополнительные исследования.

### Эндоскопическое исследование

У больных, предъявляющих жалобы на изжогу, при эндоскопическом исследовании могут отмечаться признаки рефлюкс-эзофагита различной степени выраженности. В их число входят гиперемия и рыхлость СО пищевода (катаральный эзофагит), эрозии и язвы (эрозивный эзофагит различной степени тяжести — с 1-й/A по 4-ю/D стадию — в зависимости от площади поражения), наличие экссудата, фибрин или признаков кровотечения [34, 36].

Для оценки изменений СО пищевода при рефлюкс-эзофагите предложено много классификаций, но наиболее широко распространены классификация, созданная M. Savary и G. Miller (1978),

и классификация, разработанная Международной рабочей группой экспертов, которая впервые была предложена на Всемирном конгрессе по гастроэнтерологии в Лос-Анджелесе в 1994 г. [Armstrong D. et al., 1996].

Согласно классификации Савари–Миллера различают 4 стадии рефлюкс-эзофагита:

1-я стадия — диффузная или очаговая гиперемия СО дистального отдела пищевода, отдельные несливающиеся эрозии с желтоватым основанием и красными краями, линейные афтозные эрозии, распространяющиеся вверх от кардии или пищеводного отверстия диафрагмы;

2-я стадия — эрозии сливаются, но не захватывают всю поверхность СО;

3-я стадия — воспалительные и эрозивные изменения сливаются и захватывают всю окружность пищевода;

4-я стадия — подобна предыдущей стадии, но имеются осложнения: сужение просвета пищевода, вследствие чего затруднено или невозможно проведение эндоскопа в нижележащие отделы, язвы, пищевод Барретта.

Лос-Анджелесская классификация предусматривает четырехстепенную градацию рефлюкс-эзофагита, в ее основе также лежит распространенность процесса, но осложнения ГЭРБ (стректуры, язвы, пищевод Барретта), которые могут возникнуть при любой стадии, рассмотрены отдельно:

стадия A — один (или более) участок поврежденной СО размером до 5 мм, который не захватывает СО между складками (расположен на вершине складки);

стадия B — один (или более) участок поврежденной СО размером более 5 мм, который не захватывает СО между складками (расположен на вершине складки);

стадия C — один (или более) участок поврежденной СО, который распространяется на СО между двумя (или более) складками, но захватывает менее 75% окружности пищевода;

стадия D — один (или более) участок поврежденной СО, который захватывает более 75% окружности пищевода.

Кроме того, могут отмечаться пролапс СО желудка в пищевод, особенно при рвотных движениях, истинное укорочение пищевода с расположением пищеводно-желудочного перехода существенно выше диафрагмы, заброс содержимого желудка или ДПК в пищевод. Замыкательную функцию кардии при эзофагоскопии оценить сложно, так как кардия может быть приоткрыта рефлекторно в ответ на введение эндоскопа и инсуффляцию воздуха.

### Стационарный этап

При рефрактерном течении заболевания (отсутствие убедительных признаков клинической и эндоскопической ремиссии в течение 4–8 нед

проведения терапии ИПП в стандартной дозе), а также при наличии осложнений заболевания (стриктуры, пищевод Барретта) необходимо проведение обследования в условиях специализированного стационара или гастроэнтерологической клиники, в том числе в амбулаторных подразделениях этих учреждений. При необходимости больным должны быть проведены:

- эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) с биопсией пищевода и гистологическим исследованием биоптатов для исключения пищевода Барретта и АКП, а также эозинофильного эзофагита;
- внутрипищеводная суточная рН-метрия или рН-импедансометрия;
- пищеводная манометрия высокого разрешения;
- рентгенологическое исследование пищевода и желудка;
- комплексное ультразвуковое исследование (УЗИ) внутренних органов;
- регистрация электрокардиограммы и другие специальные исследования (см. далее).

Перед выполнением зондовых исследований (ЭГДС, рН-метрия) необходимо исследовать кровь на гепатит, ВИЧ-инфекцию, сифилис. По показаниям (дифференциальный диагноз внепищеводных проявлений ГЭРБ) следует провести консультации специалистов: оториноларинголога, пульмонолога, кардиолога.

### Гистологическое исследование

Гистологическое исследование биоптатов СО пищевода проводят для исключения пищевода Барретта, АКП, эозинофильного эзофагита, при этом выявляют выраженные в той или иной степени дистрофические, некротические, острые и хронические воспалительные изменения. При простом (катаральном) эзофагите пласт неороговевающего многослойного эпителия может иметь обычную толщину. Чаще выявляют его атрофию, но изредка обнаруживают также участки гиперплазии, в частности базального слоя, занимающие до 10–15% толщины эпителиального пласта. Характерны выраженные в разной степени межклеточный отек, дистрофия и очаги некроза эпителиоцитов (кератиноцитов), особенно в поверхностных слоях. Базальная мембрана эпителия в большинстве случаев не изменена, но у некоторых больных может быть утолщена и склерозирована. В результате некроза различных по площади участков многослойного плоского эпителия формируются эрозии (эрозивный эзофагит), а при более глубоких поражениях, вплоть до мышечной оболочки и даже глубже, — язвы (язвенный эзофагит).

Наряду с дистрофически-некротическими изменениями эпителия в СО отмечаются нарушения микроциркуляции с гиперемией сосудов.

Характерны увеличение количества и изменение длины сосудисто-стромальных сосочеков. В толще эпителия и субэпителиальном слое выявляют очаговые (как правило, периваскулярные), а местами диффузные лимфоплазмоклеточные инфильтраты с примесью нейтрофильных лейкоцитов и единичных эозинофилов. Появление интраэпителиальных нейтрофильных лейкоцитов и накопление их в воспалительном инфильтрате в сосудисто-стромальных сосочках, в собственной пластинке СО свидетельствуют об обострении и прогрессировании воспалительного процесса.

Существенное увеличение количества эозинофильных лейкоцитов и тем более наличие интраэпителиальных эозинофильно-клеточных микроабсцессов в сочетании с субэпителиальным склерозом собственной пластинки СО служат критериями диагноза эозинофильного эзофагита [37]. Гладкомышечные клетки собственной пластинки СО демонстрируют признаки выраженной дистрофии или атрофии, а в редких случаях — состояние коагуляционного некроза.

Воспалительные, некротические или гиперпластиические изменения могут распространяться и на пищеводные железы. У небольшого числа больных признаков активно текущего воспаления при гистологическом исследовании не обнаруживают. При этом в СО пищевода отмечается разрастание рыхлой, а местами плотной волокнистой соединительной ткани (склероз), как и в дне персистирующих эрозий и язв.

При гистологическом исследовании может быть выявлена метаплазия многослойного плоского неороговевающего эпителия пищевода, которая приводит к появлению на его месте цилиндрического (железистого) эпителия с железами кардиального или фундального (желудочного) типа. СО кардиального типа обычно имеет ворсинчатую поверхность, часто характеризуется небольшими ямочными углублениями без правильно сформированных желез (фовеолярный тип), хотя последние могут быть полностью сформированы (железистый тип), но всегда представлены только слизистыми клетками, не содержат париетальных, главных или бокаловидных клеток. СО фундального (желудочного) типа отличается наличием в железах кислотопродуцирующих париетальных и главных клеток, а из покровного эпителия иногда формируются типичные валики, покрытые покровно-ямочным эпителием. При этом железы чаще немногочисленны, «сдавлены» разрастаниями соединительной ткани и диффузным лимфоплазмоклеточным инфильтратом с примесью нейтрофильных лейкоцитов.

При метаплазии СО пищевода кардиального, кардиального кислотопродуцирующего или фундального типа риск развития АКП не увеличивается. Однако если метаплазия приводит к появлению

нию так называемого специализированного эпителия, как в ряде источников именуют железистый эпителий кишечного типа, риск озлокачествления повышается. Специализированный эпителий представляет собой кишечную метаплазию железистого эпителия, причем главный критерий его гистологической диагностики — появление бокаловидных клеток (хотя бы одной такой клетки в пределах биоптата, так как изменения имеют мозаичный характер) [11, 38, 39].

Морфологическим субстратом НЭРБ можно считать расширение (отек) межклеточных пространств, особенно в базальном слое эпителия, и дистрофические изменения кератиноцитов.

### Манометрия высокого разрешения

Исследование двигательной функции пищевода проводят с использованием манометрии высокого разрешения. При ГЭРБ с ее помощью выявляют снижение давления НПС, наличие ГПОД, увеличение количества ПРНПС, количественные показатели совокупной перистальтической активности стенки органа, эзофагоспазм, атипичные случаи ахалазии кардии, диагностируют синдромы руминации и супрагастральной отрыжки [40, 41]. Исследование позволяет верифицировать положение НПС для проведения рН-метрии. Оно является необходимым атрибутом обследования пациента, которое проводят для решения вопроса о хирургическом лечении ГЭРБ [42, 43]. При анализе результатов манометрии высокого разрешения следует пользоваться Чикагской классификацией нарушений моторики пищевода [18, 20] (**УДД 1, УУР А**).

### pH-метрия

Основным методом диагностики ГЭР служит pH-метрия. Исследование можно проводить как амбулаторно, так и в стационарных условиях. При диагностике ГЭР результаты pH-метрии оценивают по общему времени, в течение которого сохраняется  $\text{pH} < 4,0$ , общему количеству рефлюксов за сутки, количеству рефлюксов продолжительностью более 5 мин, наибольшей длительности рефлюкса.

Основные показания к проведению pH-метрии:

- характерные проявления ГЭРБ в отсутствие эндоскопических изменений в пищеводе;
- внепищеводные проявления ГЭРБ: боль в груди, не связанная с заболеваниями сердечно-сосудистой системы;
- планируемое хирургическое лечение ГЭРБ и контроль эффективности лечения при сохраняющихся симптомах заболевания;
- подбор лекарственных препаратов и контроль эффективности проводимого консервативного лечения [44].

Суточная pH-метрия имеет очень высокую чувствительность (88–95%) в диагностике ГЭРБ

и, кроме того, помогает в индивидуальном подборе лекарственных препаратов [45–47] (**УДД 1, УУР А**).

### pH-импедансометрия

Импедансометрия пищевода — метод регистрации жидких и газовых рефлюксов, основанный на измерении сопротивления (импеданса), которое оказывает электрическому току содержимое желудка, попадающее в просвет пищевода. Это методика диагностики рефрактерной ГЭРБ, позволяющая определять эпизоды рефлюксов в пищевод независимо от значения pH рефлюкта, а также физическое состояние (газ, жидкость) и клиренс болюса, попавшего в пищевод во время рефлюкса.

Основные показания к проведению pH-импедансометрии:

- рефрактерная ГЭРБ, т.е. сохранение типичных симптомов и/или отсутствие заживления эрозий на фоне полного курса терапии ИПП в стандартной дозе, а также гипо- и анацидные состояния (резекция желудка, атрофический гастрит);
- атипичные формы и внепищеводные проявления ГЭРБ: хронический кашель, бронхиальная астма, хронический фарингит, выраженная отрыжка;
- оценка эффективности антисекреторной терапии ГЭРБ без отмены препарата при наличии постоянных симптомов болезни;
- оценка эффективности хирургического лечения ГЭРБ [48–50] (**УДД 1, УУР А**).

### Рентгенологическое исследование

Рентгенологическое исследование пищевода не применяют с целью диагностики ГЭРБ, но оно позволяет обнаружить ГПОД, диффузный эзофагоспазм, стриктуры пищевода и заподозрить короткий пищевод у тех пациентов, которым планируется хирургическое лечение [51].

### Другие методы диагностики

В высокоспециализированных учреждениях в диагностике ГЭРБ могут быть использованы такие методы, как измерение импеданса CO пищевода [52], определение содержания пепсина в слюне [53], импедансная планиметрия [54–56].

Внедрение методов эндоскопии высокого разрешения, эндоскопии в режиме NBI, ZOOM-эндоскопии (увеличительной эндоскопии) помогает обнаружить метапластические изменения эпителия пищевода и выполнить прицельную биопсию с целью получения материала для гистологического исследования [57–59].

Эндоскопическое УЗИ пищевода служит основным методом выявления эндофитно растущих опухолей.

## Лечение

### Консервативное лечение

Лечение пациентов с ГЭРБ должно быть индивидуализировано и ориентировано в соответствии с клиническими проявлениями заболевания и их выраженностью. Цель лечения — устранение симптомов, а при эрозивном эзофагите — заживление эрозий и предупреждение осложнений. У пациентов с пищеводом Барретта целью является профилактика прогрессирования и развития дисплазии и АКП [60].

Лечение должно быть направлено на уменьшение выраженности рефлюкса, снижение агрессивных свойств рефлюктата, улучшение пищеводно-гastro-эзофагеальных рефлюксов (ДГЭР), а также защиту СО пищевода. В настоящее время основными принципами лечения ГЭРБ являются назначение ИПП и проведение длительной основной (не менее 4–8 нед) и поддерживающей (6–12 мес) терапии. При несоблюдении этих условий вероятность рецидива заболевания очень высока. Исследования, проведенные во многих странах мира, показали, что более чем у 80% пациентов, не получающих адекватного поддерживающего лечения, рецидив развивается в течение ближайших 26 нед, а вероятность рецидива в течение года составляет 90–98%. Из этого следует, что необходимо проводить поддерживающее лечение [61, 62].

Изменение образа жизни следует считать обязательной предпосылкой эффективного антирефлюксного лечения пациентов с ГЭРБ. В первую очередь необходимо уменьшить массу тела, если она избыточная [63], и отказаться от курения [64, 65]. Пациенты должны избегать переедания и прекращать прием пищи за 2 ч до сна [66]. В то же время не следует увеличивать число приемов пищи: необходимо соблюдать 3–4-разовое питание и отказаться от так называемых перекусов. Рекомендации по частому дробному питанию необоснованы.

Важно максимально избегать ситуаций, способствующих повышению внутрибрюшного давления (ношение тугих поясов, корсетов и бандажей, поднятие тяжестей более 8–10 кг на обе руки, работы, сопряженные с наклоном туловища вперед, физические упражнения, связанные с перенапряжением мышц брюшного пресса). Пациентам, у которых возникает изжога или регургитация в положении лежа, необходимо поднять изголовье кровати [67, 68].

Диетические рекомендации должны быть строго индивидуальны с учётом результатов тщательного анализа анамнеза пациента. Нужно избегать употребления томатов в любом виде, кислых фруктовых соков, продуктов, усиливающих газообразование, жирной пищи, шоколада, кофе. Необходимо максимально ограничить упо-

требление алкоголя, очень горячей и холодной пищи, газированных напитков [64].

Больных нужно предупредить о побочном действии препаратов, снижающих тонус НПС (нитраты, антагонисты ионов кальция группы нифедипина, теофиллин, прогестерон, антидепрессанты), и тех, которые сами могут послужить причиной воспаления (нестероидные противовоспалительные средства, доксициклин, хинидин).

Медикаментозное лечение включает известные группы препаратов.

**Альгинаты.** Патогенетически обоснованным терапевтическим способом уменьшения «кислотного кармана» и нейтрализации кислоты в области пищеводно-желудочного перехода у больных с ГЭРБ является приём альгинатов, которые формируют механический барьер-плот, препятствующий забросу содержимого желудка в пищевод. Создавая защитный барьер на поверхности желудочного содержимого, эти препараты способны значительно и длительно (более 4,5 ч) уменьшать количество как патологических кислых ГЭР, так и слабощелочных дуоденогастро-эзофагеальных рефлюксов (ДГЭР), создавая тем самым оптимальные физиологические условия для СО пищевода. [69]. Кроме того, альгинаты оказывают цитопротективное и сорбционное действие. Доказана фармакологическая совместимость альгинатов с антисекреторными препаратами при лечении ГЭРБ. Альгинаты принимают по 10 мл 3–4 раза в день через 30–40 мин после еды и 1 раз на ночь до стойкого купирования симптомов заболевания, а затем — в режиме «по требованию» [69–71] (**УДД 1, УУР А**).

**Антациды.** Антацидные средства (алюминия фосфат 2,08 г, комбинированные препараты — алюминия гидроксид 3,5 г и магния гидроксид 4,0 г в виде суспензии, алюминия гидроксид 400 мг и магния гидроксид 400 мг, а также кальция карбонат 680 мг и магния гидроксикарбонат 80 мг в виде таблеток) применяют для устранения умеренно выраженных и редко возникающих симптомов, особенно тех, которые связаны с несоблюдением рекомендованного образа жизни [72–76] (**УДД 1, УУР А**).

Антациды можно применять как в качестве монотерапии редко возникающей изжоги, не сопровождающейся развитием эзофагита, так и в схемах комплексной терапии ГЭРБ, так как они эффективны в быстром устранении симптомов. Антациды следует принимать в зависимости от выраженности симптомов, обычно через 1,5–2 ч после еды и на ночь. Данных, которые бы свидетельствовали о возможности их постоянного применения, недостаточно [77, 78] (**УДД 2, УУР В**).

**Адсорбенты** (диоктаэдрический смектит) оказывают комплексное действие: во-первых, нейтрализуют соляную кислоту желудочного сока,

во-вторых, дают выраженный адсорбирующий эффект, связывая компоненты содержимого ДПК (желчные кислоты, лизолецитин) и пепсин. Таким образом, диоктаэдрический смектит повышает устойчивость СО пищевода к повреждающему действию рефлюктата. Адсорбенты можно применять как в качестве монотерапии при клинических проявлениях НЭРБ, так и в составе комплексной терапии ГЭРБ, особенно при смешанном (кислотный+желчный) рефлюксе. Диоктаэдрический смектит назначают по 1 пакетику (3 г) 3 раза в день [20, 79] (**УДД 1, УУР А**).

**Прокинетики** способствуют восстановлению физиологического состояния пищевода, воздействуя на патогенетические механизмы ГЭРБ, уменьшая количество ПРНПС и улучшая пищеводный клиренс путем стимуляции двигательной функции нижележащих отделов пищеварительного тракта. Прокинетики можно применять в составе комплексной терапии ГЭРБ вместе с ИПП [80, 81]. Прокинетический препарат итоприда гидрохлорид (50 мг 3 раза в день) относится к средствам патогенетического лечения ГЭРБ, поскольку нормализует двигательную функцию верхних отделов пищеварительного тракта [82–85] (**УДД 1, УУР А**).

При наличии как пищеводных, так и внепищеводных проявлений ГЭРБ эффективны **ИПП** – препараты, подавляющие активность фермента  $H^+$ ,  $K^+$ -АТФазы, находящегося на апикальной мембране париетальной клетки и осуществляющего последний этап синтеза соляной кислоты. ИПП считают наиболее эффективными и безопасными препаратами для лечения ГЭРБ. В клинических исследованиях ИПП постоянно демонстрируют наибольшую эффективность в лечении эрозивного эзофагита и купировании ГЭРБассоцированных симптомов [77, 78] (**УДД 1, УУР А**).

Снижение продукции кислоты считают основным фактором, способствующим заживлению эрозивно-язвенных поражений. При наличии единичных эрозий пищевода (A/1-я стадия эзофагита) вероятность их заживления в течение 4 нед лечения высока, поэтому продолжительность основного курса в данном случае может составлять 4 нед с использованием стандартной дозы ИПП: рабепразол по 20 мг в день [86–88] (**УДД 1, УУР А**), или омепразол по 20 мг 2 раза в день, или декслансопразол по 60 мг в день [89–92] (**УДД 1, УУР А**), или пантопразол по 40 мг в день, или эзомепразол по 40 мг в день, желательно с проведением контрольного эндоскопического исследования.

При выявлении множественных эрозий пищевода (B-C/2–4-я стадия эзофагита), а также осложнений ГЭРБ продолжительность курса лечения любым препаратом из группы ИПП должна составлять не менее 8 нед, так как в этом случае можно добиться эффективности 90–95%.

При необоснованном сокращении курсе лечения множественных эрозий пищевода до 4 нед частота их заживления значительно ниже. Кроме того, такое необоснованное уменьшение продолжительности лечения эрозивных форм ГЭРБ может быть причиной быстрого последующего рецидирования, а также развития осложнений [61, 62]. Пациентам с типичным симптомокомплексом рефлюкса, которые не дают адекватного ответа на терапию ИПП в стандартной дозе 1 раз в день, может быть рекомендован прием ИПП 2 раза в день. При этом следует учитывать, что такая дозировка не утверждена в инструкциях по применению этих препаратов. Продолжительность поддерживающей терапии после заживления эрозий должна составлять как минимум 16–24 нед. При возникновении осложнений ГЭРБ поддерживающую терапию следует проводить ИПП также в полной дозе [93–98] (**УДД 1, УУР А**).

ИПП эффективно контролируют pH в нижней трети пищевода, поэтому выраженность симптомов быстро уменьшается и они исчезают у пациентов как с эрозивным эзофагитом, так и с НЭРБ. В отсутствие эрозий пищевода для лечения НЭРБ можно назначить ИПП в половинной дозе, в том числе рабепразол в дозе 10 мг 1 раз в день при курсовом лечении и приеме в режиме «по требованию», что фармакоэкономически оправдано [99–101] (**УДД 1, УУР А**), а также декслансопразол по 30 мг 1 раз в день [102, 103] (**УДД 1, УУР А**).

При лечении больных с ГЭРБ рекомендуется применять индивидуальный подход к назначению антисекреторной терапии и выбору препарата, основанный на тщательном анализе клинической картины и результатов ЭГДС. В первую очередь анализируют жалобы больного, в частности на изжогу (кроме изжоги, можно принимать во внимание и другие доказанные симптомы ГЭРБ). Критериями оценки жалоб служат частота их возникновения: редко (1–2 раза в неделю) и часто (более 2 раз в неделю), а также длительность существования: небольшая (менее 6 мес) и значительная (более 6 мес). При оценке статуса пациента и анамнеза учитывают мужской пол и возраст более 50 лет как факторы риска развития рецидива, указания на наличие эрозивного эзофагита при проведении ЭГДС в прошлом, причем существенное значение имеет стадия имевшегося ранее эрозивного эзофагита. При оценке статуса больного также следует обратить внимание на наличие избыточной массы тела ( $IMT > 25$ ), ожирения ( $IMT > 30$ ) и ГПОД. Необходимо исключить наличие «симптомов тревоги» (дисфагия, уменьшение массы тела, анемия).

Необходимо учитывать особенности отдельных антисекреторных препаратов. Так, блокаторы  $H_2$ -рецепторов не следует использовать в качестве терапии первой линии в связи с их значительно

меньшей эффективностью по сравнению с ИПП [104].

Благодаря высокой константе диссоциации рРа рабепразол способен быстро аккумулироваться в большом количестве париетальных клеток и приводить к быстрому и выраженному торможению секреции кислоты, связывая протонную помпу, что обеспечивает высокую скорость действия и стойкий антисекреторный эффект уже после 1-х суток приема препарата [105–109]. Фармакокинетические особенности рабепразола обусловливают эффективное купирование дневной и контроль ночной изжоги с 1-го дня терапии [110, 111], высокую частоту заживления эрозий пищевода [99] и поддержание длительной ремиссии ГЭРБ, в том числе при использовании препарата в режиме «по требованию» [88, 110, 111] (**УДД 1, УУР А**).

Декслансопразол – единственный ИПП с модифицированным высвобождением активного вещества. Его капсула содержит гранулы двух типов, высвобождающие активное вещество в зависимости от pH в разных отделах тонкой кишки: высвобождение начинается в её верхнем отделе через 1–2 ч после приема препарата и продолжается в дистальном отделе через 4–5 ч [112–116]. Двойное отсроченное высвобождение активного вещества позволяет пролонгировать его действие и способствует снижению секреции соляной кислоты в течение продолжительного времени. Пролонгирование эффекта декслансопразола обеспечивает эффективный контроль ночных симптомов ГЭРБ [117, 118] (**УДД 1, УУР А**).

В целом ИПП демонстрируют невысокую частоту побочных эффектов (менее 2%), среди которых могут наблюдаться диарея, головная боль, тошнота [119, 120]. Рабепразол характеризуется высоким уровнем безопасности в отношении частоты побочных эффектов и переносимости, а его метаболизм минимально зависит от системы цитохрома P450 [121, 122] (**УДД 1, УУР А**). При назначении ИПП в больших дозах на длительный срок следует учитывать также возможность развития таких побочных эффектов, как остеопороз (хотя применение ИПП не следует рассматривать как самостоятельный и независимый фактор риска развития остеопороза) [123, 124], избыточный бактериальный рост, инфекция *Clostridium difficile* и пневмония, у пациентов из групп риска, в первую очередь старше 65 лет [125–127]. При длительном лечении ИПП можно применять в режиме «по требованию» и прерывистыми курсами [128, 129].

Решение о длительности поддерживающей терапии ГЭРБ нужно принимать индивидуально с учетом стадии эзофагита, имеющихся осложнений, возраста пациента, а также стоимости и безопасности лечения ИПП. При ГЭРБ нет необходимости в определении инфекции *H. pylori* и тем

более её эрадикации, однако следует установить наличие инфекции *H. pylori* и осуществить её эрадикацию при назначении терапии ИПП на длительный срок.

Не доказано, что лечение ИПП может привести к уменьшению эффективности клопидогрела при их совместном применении [130–132].

Необходимо особо подчеркнуть, что симптоматическое улучшение при терапии ИПП может наблюдаваться и при других заболеваниях, в том числе злокачественных новообразованиях желудка, поэтому необходимо исключить такие заболевания.

Самый высокий процент эффективного лечения обострений ГЭРБ и сохранения ремиссии достигается при комбинированном применении ИПП, прокинетиков, альгинатов/антацидов/адсорбентов. Для быстрого купирования изжоги у больных с ГЭРБ, а также у пациентов, у которых на фоне терапии ИПП периодически возникают симптомы рефлюкса, может быть рекомендован прием препаратов альгиновой кислоты, при этом фармакокинетические свойства ИПП не ухудшаются и они не оказывают влияния на скорость формирования и эффективность защитного альгинатного барьера [28, 133–136] (**УДД 1, УУР А**).

При лечении ГЭРБ у беременных необходим индивидуальный подбор терапии с учетом потенциального вреда. Универсальными можно считать рекомендации по изменению образа жизни и правилам приема альгинатодержащих препаратов при клинической необходимости и после консультации с врачом. Благодаря доказанной высокой эффективности и безопасности во всех триместрах беременности альгинаты являются препаратами выбора для лечения изжоги беременных [137–139] (**УДД 1, УУР А**). Поскольку эти препараты почти не имеют побочных эффектов, их можно рекомендовать не только беременным, но также кормящим женщинам и практически здоровым лицам при эпизодическом возникновении изжоги.

При осложненных формах ГЭРБ возможно проведение коротких курсов терапии с использованием форм ИПП для внутривенного введения, преимуществами которых являются быстрое достижение антисекреторного эффекта и более высокая концентрация препарата в крови.

Как отмечалось ранее, ГЭРБ обычно характеризуется хроническим рецидивирующими течением. Больные, у которых клинические симптомы заболевания не сопровождаются развитием эзофагита, нуждаются в приеме препаратов в режиме «рго ге пата» – «по требованию» [128, 129]. Однако у пациентов с эрозивно-язвенным эзофагитом при таком режиме поддерживающей терапии высок (80–90%) риск развития рецидива заболевания в течение года. Вероятность возник-

новения рецидивов возрастает в случаях устойчивости начальных стадий эзофагита к терапии антисекреторными препаратами, а также при обнаружении низкого давления НПС.

Больные ГЭРБ должны находиться под активным диспансерным наблюдением с контрольным обследованием, которое проводят не реже 1 раза в год (Приложение № 1). При возникновении осложнений таких пациентов необходимо обследовать 2 раза в год, в том числе с проведением эндоскопического и морфологического исследования.

Термин «рефрактерная ГЭРБ» используют в случае неполного заживления СО пищевода и/или сохранения типичных симптомов ГЭРБ после проведения полного курса (4–8 нед) лечения ИПП в стандартной (один раз в сутки) дозе.

Наиболее распространенной причиной снижения эффективности проводимой терапии является недостаточная приверженность больных лечению, т.е. несоблюдение ими рекомендаций по изменению образа жизни и правилам приема ИПП. Для представителей этой группы препаратов показано увеличение активности при приеме утром за 30 мин до еды. Следует учитывать, что, согласно инструкции по применению рабепразола, на его активность ни время суток, ни прием пищи не влияют.

На соблюдение (или несоблюдение) предписанных врачом рекомендаций оказывают влияние прежде всего наличие и выраженность симптомов, знание основ патогенеза заболевания, сопутствующая терапия, вкус и консистенция принимаемого препарата, побочные эффекты, возраст, социально-экономический статус, мотивация больного. Безусловно, выполнение рекомендаций врача, в том числе по режиму питания и нормализации массы тела, следует считать основой успешного лечения. Причинами неэффективности терапии также нередко служат неправильное назначение ИПП, несоблюдение их дозировки и сроков терапии [140].

Фактором риска развития рефрактерной ГЭРБ является генетический полиморфизм CYP2C19. Риск развития рефрактерности к терапии ИПП у быстрых метаболизаторов CYP2C19 выше, чем у медленных метаболизаторов [141, 142]. Генетический полиморфизм CYP2C19 оказывает влияние на фармакокинетику и фармакодинамику ИПП, обуславливая различия в выраженности их антисекреторного действия и клинической эффективности при ГЭРБ [143, 144], имея выраженные межиндивидуальные и межэтнические различия. В европейской популяции отмечается высокая распространенность генетического полиморфизма CYP2C19 с преобладанием быстрых метаболизаторов – более 70% [144, 145]. При этом у быстрых метаболизаторов отмечается более низкая частота заживления эрозий СО пищевода

и более высокая частота рецидивирования ГЭРБ на фоне терапии, обусловленная более быстрым клиренсом, низкими плазменными концентрациями и возможным недостаточным антисекреторным эффектом из-за особенностей метabolизма ИПП [143, 146].

В настоящее время выделен еще один тип метаболизаторов по изоферменту CYP2C19, названный «ультрабыстрым», который может часто встречаться в европейской популяции. У метаболизаторов этого типа метаболизм препаратов, расщепляющихся с помощью изофермента CYP2C19, происходит особенно быстро, что необходимо учитывать при оценке их эффективности [147, 148].

Режим дозирования ИПП на основе особенностей генотипа CYP2C19 может быть терапевтической стратегией для преодоления недостаточного ингибиования соляной кислоты желудка у пациентов с рефрактерной ГЭРБ. В качестве ИПП, наименее подверженного влиянию генотипа CYP2C19, предложен рабепразол, так как он метаболизируется преимущественно в результате неферментативного процесса [105, 149–152]. (**УДД 2, УУР В**). При лечении некоторых таких больных необходимо применять антисекреторные препараты в высоких дозах, что должно быть верифицировано с помощью 24-часовой pH-метрии.

Время приема некоторых ИПП имеет важное значение, так как оказывает существенное влияние на их эффективность. Так, после приема омепразола и лансопразола до завтрака значительно легче контролировать уровень желудочного pH, чем после их прием без последующего употребления пищи. Дексланспразол можно принимать в любое время суток независимо от приема пищи [153, 154] (**УДД 2, УУР В**).

Причинами неэффективности ингибиторов секреции соляной кислоты могут быть наличие слабокислого рефлюкса, а также преобладание в рефлюкте содержимого ДПК с преимущественно щелочной средой, когда изжога и другие симптомы ГЭРБ возникают в результате действия на СО пищевода компонентов желчи и панкреатических ферментов. Рефлюкс имеет преимущественно кислотный характер у 50% больных с ГЭРБ, кислотный характер с желчным компонентом – у 39,7%, у 10,3% больных возникает желчный рефлюкс [48]. Компоненты содержимого ДПК, вызывающие повреждение СО пищевода, – желчные кислоты, лизолецитин и трипсин. Наиболее хорошо изучено действие желчных кислот, которые, по-видимому, играют главную роль в патогенезе повреждения СО пищевода при ДГЭР.

При смешанном рефлюксе (кислотный с желчным компонентом) клинический эффект ИПП обусловлен не только подавлением собственно продукции кислоты, но и уменьшением общего объема желудочного секрета, что приводит

к уменьшению объема рефлюктата. Однако повышение доз ИПП с целью купирования симптомов в таком случае не показано.

В случае возникновения ДГЭР могут быть назначены в различных сочетаниях (в том числе с ИПП) следующие препараты: адсорбенты, альгинаты, антациды, прокинетики, урсодезоксихолевая кислота. При смешанном/билиарном рефлюксе адсорбенты (диоктаэдрический смектит) применяют не только с целью нейтрализации соляной кислоты, но и для адсорбции желчных кислот и лизолецитина, а также повышения устойчивости СО к действию повреждающих агрессивных факторов [20, 79].

Секреция муцинов в слизи при ГЭРБ снижается в зависимости от тяжести эзофагита [49–51], что является дополнительным фактором, предрасполагающим к развитию эрозивного эзофагита в условиях продолжающегося ГЭР. Двойной механизм действия рабепразола — кислотосупрессия наряду с цитопротективными свойствами: стимуляция секреции муцинов и повышение их концентрации в слизи пищевода, — его дополнительные преимущества при лечении ГЭРБ [155, 156] (**УДД 4, УУР С**).

При неэффективности лечения пациентов с ГЭРБ в течение 4 нед следует подтвердить наличие ГЭР с помощью объективного метода исследования — 24-часовой рН-импедансометрии [34, 157]. У пациентов с сохраняющимися симптомами, у которых не обнаруживают патологические рефлюксы при проведении рН-импедансометрии и отсутствует корреляция рефлюков с возникновением симптомов, скорее всего, имеется не ГЭРБ, а так называемая «функциональная изжога» [98].

### Хирургическое лечение

Антирефлюксное хирургическое лечение считают показанным при осложненном течении заболевания (повторные кровотечения, пептические структуры пищевода, развитие пищевода Барретта с дисплазией эпителия высокой степени, доказанной двумя морфологами, частые аспирационные пневмонии). В некоторых случаях, если пациенту по тем или иным объективным либо субъективным причинам не может быть проведена консервативная терапия ГЭРБ, следует рассмотреть вопрос о хирургическом лечении и при ее неосложненном течении. Хирургическое лечение может быть более эффективным у тех пациентов с ГЭРБ, у которых имеются типичные проявления заболевания и лечение которых с помощью ИПП тоже эффективно [158, 159]. При неэффективности ИПП, а также при наличии внепищеводных проявлений хирургическое лечение будет менее эффективным.

Рассматривать вопрос о хирургическом лечении нужно совместно с опытным в данной области хирургом, если выполнены все мероприятия по нормализации образа жизни, с помощью

рН-импедансометрии доказано наличие патологического желудочно-пищеводного рефлюкса, а с помощью манометрии — отсутствие выраженных нарушений перистальтики грудного отдела пищевода.

### Ведение больных с пищеводом Барретта

Необходимость активного диспансерного наблюдения за больными с пищеводом Барретта обусловлена тем, что в случае ранней диагностики дисплазии эпителия можно предотвратить развитие АКП. Верификацию диагноза пищевода Барретта и установление степени дисплазии проводят с помощью гистологического исследования. Если при этом выявляют дисплазию низкой степени, необходимо назначить ИПП и повторить гистологическое исследование через 3 мес. При сохранении дисплазии низкой степени больным рекомендуют продолжить постоянный прием ИПП в полной дозе и провести гистологическое исследование через 3 и 6 мес, затем гистологическое исследование выполняют ежегодно. Если выявляют дисплазию высокой степени, необходимо назначить ИПП в двойной дозе с параллельной оценкой результатов гистологического исследования и последующим решением вопроса о методе лечения больного — эндоскопическое или хирургическое. Более подробные алгоритмы ведения больных с пищеводом Барретта представлены в специальных клинических рекомендациях.

### Заключение

Данные клинические рекомендации предназначены для врачей-терапевтов, врачей общей практики (семейные врачи), гастроэнтерологов, хирургов, эндоскопистов, организаторов здравоохранения, медицинских работников со средним медицинским образованием.

Консервативное лечение больных с ГЭРБ можно проводить в амбулаторных условиях при участии врача-гастроэнтеролога. Стационарное лечение осуществляют в условиях дневного или круглосуточного стационара в специализированных гастроэнтерологических и терапевтических отделениях при наличии специализированных гастроэнтерологических коек и специалиста, прошедшего профессиональную переподготовку по специальности «гастроэнтерология».

Выполнение клинических рекомендаций может оказать положительное влияние на качество оказания медицинской помощи пациентам с ГЭРБ и профилактики осложнений, в частности при соблюдении необходимых сроков лечения, проведении активного амбулаторного наблюдения за соответствующими группами больных. Авторы надеются, что данное методическое пособие поможет практикующим врачам и организаторам здравоохранения в реализации этих целей.

*Приложение 1*

Порядок диспансерного наблюдения (Приказ МЗ РФ от 21 декабря 2012 г. № 1344н  
 «Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения»)

	Периодичность осмотров	Длительность диспансерного наблюдения	Примечания
Эзофагит (эозино-фильтральный, химический, лекарственный)	1 раз в 6 мес	В течение 3 лет с момента последнего обострения	Прием (осмотр, консультация) врача-гастроэнтеролога 1 раз в год
ГЭР с эзофагитом (без пищевода Барретта)	1 раз в 6 мес	В течение 3 лет с момента последнего обострения	Прием (осмотр, консультация) врача-гастроэнтеролога 1 раз в год

*Приложение 2*

## Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

- врачи-терапевты;
- врачи общей практики (семейные врачи);
- врачи-гастроэнтерологи;
- организаторы здравоохранения.

Клинические рекомендации отражают мнение экспертов по ключевым вопросам. В клинической практике могут возникать ситуации, выходящие за рамки представленных рекомендаций, поэтому окончательное решение о тактике ведения каждого пациента должен принимать лечащий врач, на котором лежит ответственность за его лечение.

*Таблица 1*

Уровни достоверности доказательств (Оксфордский центр доказательной медицины)

Уровень	Диагностическое исследование	Терапевтическое исследование
1a	Систематический обзор гомогенных диагностических исследований 1-го уровня	Систематический обзор гомогенных РКИ
1b	Валидизирующее когортное исследование с качественным «золотым стандартом»	Отдельное РКИ (с узким ДИ)
1c	Специфичность или чувствительность столь высоки, что положительный или отрицательный результат позволяет исключить/установить диагноз	Исследование «все или ничего»
2a	Систематический обзор гомогенных диагностических исследований выше 2-го уровня	Систематический обзор (гомогенных) когортных исследований
2b	Разведочное когортное исследование с качественным «золотым стандартом»	Отдельное когортное исследование (включая РКИ низкого качества, т.е. с менее 80% пациентов, прошедших контрольное обследование)
2c	Нет	Исследование «исходов»; экологические исследования
3a	Систематический обзор гомогенных исследований уровня 3b и выше	Систематический обзор гомогенных исследований «случай–контроль»
3b	Исследование с непоследовательным набором или без проведения исследования «золотого стандарта» у всех испытуемых	Отдельное исследование «случай–контроль»
4	Исследование «случай–контроль» или исследование с некачественным или ненезависимым «золотым стандартом»	Серия случаев (и когортные исследования или исследования «случай–контроль» низкого качества)
5	Мнение экспертов без тщательной критической оценки или основанное на физиологии, лабораторные исследования на животных или разработка «первых принципов»	Мнение экспертов без тщательной критической оценки, лабораторные исследования на животных или разработка «первых принципов»

*Условные обозначения.* РКИ – рандомизированные клинические исследования; ДИ – доверительный интервал.

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать

прежде всего то, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций, доступна для понимания. Получены комментарии врачей

Таблица 2

## Уровни убедительности рекомендаций (Оксфордский центр доказательной медицины)

- A.** Согласующиеся между собой исследования 1-го уровня
- B.** Согласующиеся между собой исследования 2-го или 3-го уровня или экстраполяция на основе исследований 1-го уровня
- C.** Исследования 4-го уровня или экстраполяция на основе исследований 2-го или 3-го уровня
- D.** Доказательства 4-го уровня или затруднительные для обобщения или некачественные исследования любого уровня

амбулаторного звена, которые были тщательно систематизированы и обсуждены на совещаниях экспертной группы.

Последние изменения в настоящих рекомендациях были представлены для дискуссии в рамках Двадцать второй Объединённой Российской гастроэнтерологической недели (03.10.2016–05.10.2016). Проект рекомендаций был повторно

рецензирован независимыми экспертами и врачами амбулаторного звена. Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами экспертной группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict interest.** The authors declare no conflict of interest.

## Список литературы / References

1. Болезни пищевода. Ивашин В.Т., Трухманов А.С. (ред.). М.: Триада-Х; 2000. 179 с. [Esophageal diseases. Ivashkin V.T., Trukhmanov A.S. (eds). M.: Triada-X; 2000. 179 p.].
2. Ивашин В.Т., Трухманов А.С., Шептулин А.А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Рекомендации по диагностике и лечению. М.; 2013. 20 с. [Ivashkin V.T., Trukhmanov A.S., Sheptulin A.A. Gastroesophageal reflux disease: guidelines for diagnostics and treatment. M.; 2013. 20 p.].
3. Трухманов А.С., Джакая Н.Л., Кайбышева В.О., Сторонова О.А. Новые аспекты рекомендаций по лечению больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Гастроэнтерол гепатол: новости, мнения, обучение 2013; 1:2-9. [Trukhmanov A.S., Dzhakaya N.L., Kaybysheva V.O., Storonova O.A. New aspects of gastroesophageal reflux a disease treatment guidelines. Gastroenterol hepatol: novosti, mneniya, obuchenije 2013; 1:2-9].
4. Ивашин В.Т., Трухманов А.С. Современный подход к терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни во врачебной практике. Рус мед журн. Болезни органов пищеварения 2003; 5(2):43. [Ivashkin V.T., Trukhmanov A.S. Treatment of gastroesophageal reflux disease in medical practice: the modern approach. Rus med zhurn. Digestive diseases 2003; 5(2):43].
5. Маев И.В., Вьючнова Е.С., Лебедева Е.Г. и др. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: Учебно-методическое пособие. М.: ВУНЦМЗ РФ; 2000. 48 с. [Mayev I.V., Vyuchnova Ye.S., Lebedeva Ye.G. et al. Gastroesophageal reflux disease: tutorial. M.: VUNTSMZ, Russian Federation; 2000. 48 p.].
6. Modlin I.M., Hunt R.H., Malfertheiner P. et al. Nonerosive reflux disease - defining the entity and delineating the management. Digestion 2008; 78(Suppl 1):1-5.
7. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: от патогенеза к терапевтическим аспектам. Consilium medicum 2013; 15(8):30-4. [Mayev I.V., Andreyev D.N., Dicheva D.T. Gastroesophageal reflux disease: from pathogenesis to therapeutic aspects. Consilium medicum 2013; 15(8):30-4].
8. Зайратьянц О.В., Маев И.В., Смольянникова В.А., Мовтаева П.Р. Патологическая анатомия пищевода Барретта. Арх пат 2011; 73(3):21-6. [Zayratyants O.V., Mayev I.V., Smolyannikova V.A., Movtayeva P.R. Pathological anatomy of Barret's esophagus. Arkh pat 2011; 73(3):21-6].
9. Зайратьянц О.В. Зайратьянц Г.О., Мовтаева П.Р. Проблемы современной гастроэнтерологии: пищевод Барретта. Клин и экспер морфол 2012; 2:9-16. [Zayratyants O.V. Zayratyants G.O., Movtayeva P.R. Problems of modern gastroenterology: Barret's esophagus. Klin i eksper morfol 2012; 2:9-16].
10. Chandrasoma P.T., DeMeester T.R. GERD. Reflux to Esophageal Adenocarcinoma. Burlington, USA: Academic Press 2006, ISBN13:978-0-12-369416-4:447.
11. Ивашин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. Пищевод Барретта. В двух томах. М.: Шико; 2011. [Ivashkin V.T., Mayev I.V., Trukhmanov A.S. Barret's esophagus. Two-volume set. M.: Shiko; 2011].
12. Галлингер Ю.И., Годжелло Э.А. Оперативная эндоскопия пищевода. М.; 1999. 273 с. [Gallinger Yu.I., Godzhello E.A. Operative endoscopy of the esophagus. M.; 1999. 273 p.].
13. Дронова О.Б., Каган И.И., Третьяков А.А., Мищенко А.Н. Диагностика гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Оренбург; 2008. 90 с. [Dronova O.B., Kagan I.I., Tretyakov A.A., Mishchenko A.N. Gastroesophageal reflux disease diagnostics. Orenburg; 2008. 90 p.].
14. Ивашин В.Т., Трухманов А.С. Эволюция представлений о роли нарушений двигательной функции пищевода в патогенезе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Рес журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2010; 20(2):13-9. [Ivashkin V.T., Trukhmanov A.S. The role of esophageal motor function disorders in gastroesophageal reflux disease pathogenesis: evolution of the concept. Ross z gastroenterol hepatol koloproktol 2010; 20(2):13-9].
15. Шульпекова Ю.О., Ивашин В.Т. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: клинические и фармакологические аспекты. РМЖ 2002; 10(4). [Shulpekova Yu.O., Ivashkin V.T. Gastroesophageal reflux disease: clinical and pharmacological aspects of 2002; 10(4)].

16. *Stanghellini V.* Three-month prevalence rates of gastrointestinal symptoms and the influence of demographic factors: Results from the Domestic International Gastroenterology Surveillance Study (DIGEST). *Scand J Gastroenterol* 1999; 23(1 Suppl):20-8.
17. Дронова О.Б., Мирончев О.А. Анатомо-эндоскопические особенности пищеводно-желудочного перехода и их клиническое значение. Вопр реконструкт и пластич хир 2007; 3-4:40-2. [Dronova O.B., Mironchev O.A. Anatomical and endoscopic features of gastro-esophageal junction and the clinical role. Vopr rekonstrukt i plastich khir 2007; 3-4:40-2].
18. Трухманов А.С., Сторонова О.А., Ивашик В.Т. Клиническое значение исследования двигательной функции пищеварительной системы: прошлое, настоящее, будущее. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2013; 23(5):4-14. [Trukhmanov A.S., Storanova O.A., Ivashkin V.T. The clinical role of gastrointestinal motor function investigation: the past, present and future. Ros zhurn gastroenterol hepatol koloproktol 2013; 23(5):4-14].
19. Трухманов А.С. Влияние антагонистов допаминовых рецепторов на двигательную функцию желудочно-кишечного тракта. Леч врач 2012; (9):80-3. [Trukhmanov A.S. The effect of the dopamine receptor antagonists on gastrointestinal motility. Lech vrach 2012; (9):80-3].
20. Сторонова О.А., Трухманов А.С., Джакая Н.Л., Ивашик В.Т. Нарушения пищеводного клиренса при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и возможности их коррекции. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2012; 21(2):14-21. [Storanova O.A., Trukhmanov A.S., Dzhakhaya N.L., Ivashkin V.T. Esophageal clearance disorders at gastroesophageal reflux disease and their treatment options. Ros zhurn gastroenterol hepatol koloproktol 2012; 21(2):14-21].
21. Сторонова О.А., Трухманов А.С., Ивашик В.Т. Роль защитных факторов СО пищевода в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Клин перспект гастроэнтерол гепатол 2014; (5):37-42. [Storanova O.A., Trukhmanov A.S., Ivashkin V.T. The role of protective factors of esophageal mucosa in gastroesophageal reflux disease treatment. Klin perspekt gastroenterol hepatol 2014; (5):37-42].
22. Namiot Z., Sarosiek J., Marcinkiewicz M. et al. Declined human esophageal mucin secretion in patients with severe reflux esophagitis. *Dig Dis Sci* 1994; 39:2523-9.
23. Niv Y., Fass R. The role of mucin in GERD and its complications. *Gastroenterol Hepatol* 2011; 9(1):55-9.
24. Van Roon A.H. et al. Impact of gastro-esophageal reflux on mucin mRNA expression in the esophageal mucosa. *J Gastrointest Surg* 2008; 12:1331-40.
25. Dent J. Pathogenesis of gastro-esophageal reflux disease and novel options for its therapy. *Neurogastroenterol Motil* 2008; 20(1):91-102.
26. Tsoukali E., Sifrim D. Investigation of extraesophageal gastroesophageal reflux disease. *Ann Gastroenterol* 2013; 26(4): 290-5.
27. Wu J.C., Mui L.M., Cheung C.M., Chan Y., Sung J.J. Obesity is associated with increased transient lower esophageal sphincter relaxation. *Digestion* 2007; 132(3):883-9.
28. Roho W.O., Bennink R.J., Smout A.J., Thomas E., Boeckxstaens G.E. An alginate-antacid formulation localizes to the acid pocket to reduce acid reflux in patients with gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11:1585-91.
29. Kahrilas P.J., McColl K., Fox M., O'Rourke L., Sifrim D., Smout A.J. et al. The acid pocket: a target for treatment in reflux disease? *Am J Gastroenterol* 2013; 108:1058-64.
30. Fletcher J., Wirz A., Young J. et al. Unbuffered highly acidic gastric juice exists at the gastroesophageal junction after a meal. *Gastroenterology* 2001; 121(4):775-83.
31. Beaumont H., Bennink R., de Jong J. et al. The position of the acid pocket as a major risk factor for acidic reflux in healthy subjects and patients with GORD. *Gut* 2010; 59:441-51.
32. Vakil et al. The Montreal Definition and Classification of GERD. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:1900-20.
33. Tytgat G.N., McColl K., Tack J. New algorithm for the treatment of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27(3):249-56.
34. Katz P.O., Gerson L.B., Vela M.F. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2013; 108(3):308-28.
35. Рощина Т.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у больных бронхиальной астмой: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2002. 21 с. [Roschina T.V. Gastroesophageal reflux disease in bronchial at the patient's: Author's abstract. MD degree thesis. M.; 2002. 21 p.].
36. Shaheen N.J., Weinberg D.S., Deaberg T.D. Upper endoscopy for gastroesophageal reflux disease: Best practice advice from the clinical guidelines of the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2012; 157(11):808-16.
37. Abe Y., Sasaki Y., Yagi M., Yaoita T., Nishise S., Ueno Y. Diagnosis and treatment of eosinophilic esophagitis in clinical practice. *Clin J Gastroenterol* 2017; 10(2):87-102.
38. Пищевод Барретта. Клинические рекомендации Российского общества патологоанатомов. Зайратьянц О.В., Кононов А.В. (ред.), 2016. <http://www.patolog.ru> [Barrett's esophagus: clinical guidelines of the Russian society of pathologists. Zayratyants O.V., Kononov A.V. (eds), 2016. <http://www.patolog.ru>].
39. Fitzgerald R.C., di Pietro M., Ragunath K. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus. *Gut* 2014; 63(1):7-42.
40. Koukias N., Woodland P., Yazaki E. Supragastric Belching: Prevalence and association with gastroesophageal reflux disease and esophageal hypomotility. *J Neurogastroenterol Motil* 2015; 21(3): 398-403.
41. Kassing B.F., Bredenoord A.J., Smout A.J. Objective manometric criteria for the rumination syndrome. *Am J Gastroenterol* 2014; 109(1):52-9.
42. Jobe B.A., Richter J.E., Hopko T. Preoperative diagnostic workup before antireflux surgery: An evidence and experience-based consensus of the Esophageal Diagnostic Advisory Panel. *J Am Coll Surg* 2013; 217:586-97.
43. Mello M., Gyawali C.P. Esophageal manometry in gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterol Clin N Am* 2014; 43:69-87.
44. Трухманов А.С., Сторонова О.А., Ивашик В.Т. Клиническое значение 24-часовой pH-метрии в диагностике и оценке эффективности лекарственных препаратов у больных с заболеваниями пищевода и желудка. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2016; 26(6):55-68. [Trukhmanov A.S., Storanova O.A., Ivashkin V.T. The clinical significance of 24-hour pH-metry in diagnosis and treatment efficacy estimation at esophageal and gastric diseases. Ross z gastroenterol hepatol koloproktol 2016; 26(6):55-68].
45. Джакая Н.Л., Трухманов А.С., Коньков М.Ю., Склянская О.А., Шептулин А.А., Ивашик В.Т. Возможности 24-часового мониторирования pH в пищеводе в диагностике и контроле эффективности лечения ГЭРБ. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2012; (1):23-30. [Dzhakhaya N.L., Trukhmanov A.S., Kon'kov M.Yu., Sklyanskaya O.A., Sheptulin A.A., Ivashkin V.T. Potential of 24-hour esophageal pH monitoring in diagnosis and evaluation of treatment efficacy in GERD. Ross z gastroenterol hepatol koloproktol 2012; (1):23-30].
46. Сторонова О.А., Трухманов А.С. Практическому

- врачу о продолжительной интрагастральной pH-метрии: Пособие для врачей. Ивашик В.Т. (ред.) М.; 2012. 16 с. [Storanova O.A., Trukhmanov A.S. Long-term intragastric pH-metry for practitioner: manual for doctors. Ivashkin V.T. (ed) of M.; 2012. 16 p.]
47. Hirano I., Richter J.E. ACG practice guidelines: Esophageal reflux testing. Am J Gastroenterol 2007; 102:668-85.
  48. Кайбышева В.О., Сторонова О.А., Трухманов А.С., Ивашик В.Т. Внутрипищеводная pH-импедансометрия в диагностике ГЭРБ. Рес журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2013; (2):4-12. [Kaybysheva V.O., Storanova O.A., Trukhmanov A.S., Ivashkin V.T. Intraesophageal pH-impedance measurement in diagnosis of GERD. Ross z gastroenterol hepatol koloproktol 2013; (2):4-12].
  49. Sifrim D., Fornari F. Esophageal impedance-pH monitoring. Dig Liver Dis 2008; 40:161-6.
  50. Villa N., Vela M.F. Impedance-pH testing. Gastroenterol Clin N Am 2013; 42:17-26.
  51. Saleh C.M.G., Smout J.P.M., Bredenoord A.J. The diagnosis of gastro-esophageal reflux disease cannot be made with barium esophagograms. Neurogastroenterol Motil 2015; 27:195-200.
  52. Ates F., Yuksel E.S., Higginbotham T. Mucosal impedance discriminates GERD from non-GERD conditions. Gastroenterology 2015; 148:334-43.
  53. Hayat J.O., Gabieta-Somnez S., Yazaki E. Pepsin in saliva for the diagnosis of gastro-oesophageal reflux disease. Gut 2015; 464:373-80.
  54. Smeets F.G., Keszhelyi D., Bouvy N.D. Does measurement of esophagogastric junction distensibility by EndoFLIP predict therapy-responsiveness to endoluminal fundoplication in patients with gastroesophageal reflux disease? J Neurogastroenterol Motil 2015; 21:255-64.
  55. Kwiatak M.A., Pandolfino J.E., Hirano I. Esophagogastric junction distensibility assessed with an endoscopic functional luminal imaging probe (EndoFLIP). Gastrointest Endosc 2010; 72:272-8.
  56. Hirano I., Pandolfino J.E., Boeckxstaens G.E. Functional Lumen Imaging Probe for the Management of Esophageal Disorders: Expert Review From the Clinical Practice Updates Committee of the AGA Institute. Clin Gastroenterol Hepatol 2017; 15(3):325-34.
  57. Hoffman A., Basting N., Goetz M. High-definition endoscopy with i-Scan and lugol's solution for more precise detection of mucosal breaks in patients with reflux symptoms. Endoscopy 2009; 41:103-12.
  58. Sharma P., Wani S., Bansal A.A feasibility trial of narrow band imaging endoscopy in patients with gastroesophageal reflux disease. Gastroenterology 2007; 133:454-64.
  59. Swager A., Curvers W.L., Bergman J.J. Diagnosis by endoscopy and advanced imaging. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2015; 29:97-111.
  60. American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the Management of Gastroesophageal Reflux Disease. Gastroenterology 2008; 135:1383-91.
  61. Gunaratnam N.T., Jessup T.P., Inadomi J. Sub-optimal proton pump inhibitor dosing is prevalent in patients with poorly controlled gastroesophageal reflux disease. Aliment Pharmacol Ther 2006; 23:1473-7.
  62. Schindlbeck N.E., Klausner A.G., Berghammer G. Three year follow up of patients with gastroesophageal reflux disease. Gut 1992; 33:1016-9.
  63. Jacobson B.C., Somers S.C., Fuchs C.S. Body-mass index and symptoms of gastro esophageal reflux in women. N Engl J Med 2006; 354:2340-8.
  64. Kaltenbach T., Crockett S., Gerson L.B. Are lifestyle measures effective in patients with gastroesophageal reflux disease? An evidence-based approach. Arch Intern Med 2006; 166:965-71.
  65. Ness-Jensen E., Hveem K., El-Serag H. et al. Lifestyle intervention in gastroesophageal reflux disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2016; 14(2):175-82.
  66. Piesman M., Hwang I., Maydonovitch C. Nocturnal reflux episodes following the administration of a standardized meal. Does timing matter? Am J Gastroenterol 2007; 102:2128-34.
  67. Stanciu C., Bennett J.R. Effects of posture on gastro-oesophageal reflux. Digestion 1977; 15:104-9.
  68. Hamilton J.W., Boisen R.J., Yamamoto D.T. Sleeping on a wedge diminishes exposure of the esophagus to refluxed acid. Dig Dis Sci 1988; 33:518-22.
  69. Kwiatak M.A., Roman S., Fareeduddin A., Pandolfino J.E., Kahrlas P.J. An alginate-antacid formulation (Gaviscon Double Action Liquid) can eliminate or displace the postprandial 'acid pocket' in symptomatic GERD patients. Aliment Pharmacol Ther 2011; 34:59-66.
  70. Thomas E., Wade A., Crawford G., Jenner B., Levinson N., Wilkinson J. Randomised clinical trial: relief of upper gastrointestinal symptoms by an acid pocket-targeting alginate-antacid (Gaviscon Double Action) – a double-blind, placebo-controlled, pilot study in gastro-oesophageal reflux disease. Aliment Pharmacol Ther 2014; 39:595-602.
  71. Dettmar P.W. et al. The suppression of gastro-oesophageal reflux by alginates. Int J Clin Pract 2007; 61(10):1654-62.
  72. Weingärtner U. Rennie-Verwender bestätigen zuverlässige Wirkung bei Sodbrennen. Pharm Ztg 2010; 155(18):80-5.
  73. Netzer P., Brabetz-Höfliger A., Bründler R., Flögerzzi B., Hüsler J., Halter F. Comparison of the effect of the antacid Rennie versus low-dose H2-receptor antagonists (ranitidine, famotidine) on intragastric acidity. Aliment Pharmacol Ther 1991; 12(4):337-42.
  74. Sulz M.C., Manz M., Grob P., Meier R., Drewe J., Beglinger C. Comparison of two antacid preparations on intragastric acidity – a two-centre open randomised cross-over placebo-controlled trial. Digestion 2007; 75(2-3):69-73.
  75. Vatier J., Celice-Pingaud C., Farinotti R. Interests of the 'artificial stomach' techniques to study antacid formulations: comparison with in vivo evaluation. Fundam Clin Pharmacol 1998; 12(6):573-83.
  76. Simoneau G. Absence of rebound effect with calcium carbonate. Eur J Drug Metab Pharmacokinet 1996; 21(4):351-7.
  77. Khan M., Santana J., Donnellan C. Medical treatments in the short term management of reflux oesophagitis. Cochrane Database Syst Rev 2008; 77(5):620.
  78. Tran T., Lowry A.M., El-Serag H.B. Meta-analysis: The efficacy of over-the-counter gastro-oesophageal reflux disease therapies. Aliment Pharmacol Ther 2007; 25:143-53.
  79. Сторонова О.А., Трухманов А.С., Ивашик Н.Ю., Ивашик В.Т. Возможности повышения эффективности лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни при применении диоктаэдрического смектита. Рес журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2015; 25(5):16-24. [Storanova O.A., Trukhmanov A.S., Ivashkina N.Yu., Ivashkin V.T. The options of increasing treatment efficacy at gastroesophageal reflux disease by diocataedric smectite. Ross z gastroenterol hepatol koloproktol 2015; 25(5):16-24].
  80. Champion M.C. Prokinetic therapy in gastroesophageal reflux disease. Can J Gastroenterol 1997; 11:55B-65B.
  81. Ren L.H., Chen W.X., Qian L.J. Addition of prokinetics to PPI therapy in gastroesophageal reflux disease: A meta-analysis. World J Gastroenterol 2014; 20:2412-9.
  82. Kim Y.S., Kim T.H., Choi C.S., Shon Y.W., Kim S.W., Seo G.S., Nah Y.H., Choi M.G., Choi S.C. Effect of itopride, a new prokinetic, in patients with mild GERD: a pilot study. World J Gastroenterol 2005; 11(27):4210-4.
  83. Ezzat W.F., Fawaz S.A., Fathey H., El Demerdash A. Virtue of adding prokinetics to proton pump inhibitors in the treatment of laryngopharyngeal reflux disease: prospective study. J Otolaryngol Head Neck Surg 2011; 40(4):350-6.

84. *Chun B.J., Lee D.S.* The effect of itopride combined with lansoprazole in patients with laryngopharyngeal reflux disease. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 201; 270(4):1385-90.
85. *Федорченко Ю.Л.* Сравнительная характеристика прокинетиков при лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у больных сахарным диабетом. *Экспер и клин гастроэнтерол* 2013; 5:42-8. [Fedorchenco Yu.L. Comparative characteristics of prokinetic drugs features at treatment of gastroesophageal reflux disease in diabetes mellitus patients. *Eksper i klin gastroenterol* 2013; 5:42-8].
86. *Robinson M.* et al. Onset of symptom relief with rabeprazole: a community-based, open-label assessment of patients with erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16:445-54.
87. *Caos A.* et al. Rabeprazole for the prevention of pathologic and symptomatic Relapse of erosive or ulcerative Gastroesophageal Reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2000; 95(11):3081-8.
88. *Birbara Ch.* et al. Rabeprazole for the prevention of recurrent erosive or ulcerative gastro-esophageal reflux disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12:889-97.
89. *Fass R., Inadomi J., Han C.* et al. Maintenance of heartburn relief after step-down from twice-daily proton pump inhibitor to once-daily dexlansoprazole modified release. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10(3):247-53.
90. *Howden C.W., Larsen L.M., Perez M.C.* et al. Clinical trial: efficacy and safety of dexlansoprazole MR60 and 90 mg in healed erosive oesophagitis – maintenance of healing and symptom relief. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30(9):895-907.
91. *Metz D.C., Howden C.W., Perez M.C.* et al. Clinical trial: dexlansoprazole MR, a proton pump inhibitor with dual delayed-release technology, effectively controls symptoms and prevents relapse in patients with healed erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29(7):742-54.
92. *Sharma P., Shaheen N.J., Perez M.C.* et al. Clinical trials: healing of erosive oesophagitis with dexlansoprazole MR, a proton pump inhibitor with a novel dual delayed-release formulation – results from two randomized controlled studies. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29(7):731-41.
93. *Fass R., Sontag S.J., Traxler B.* Treatment of patients with persistent heartburn symptoms: A double-blind, randomized trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4:50-6.
94. *Vigneri S., Termini R., Leandro G.* A comparison of five maintenance therapies for reflux esophagitis. *N Engl J Med* 1995; 333:1106-10.
95. *Hatlebakk J.G., Katz P.O., Kuo B.* Nocturnal gastric acidity and acid breakthrough on different regimens of omeprazole 40mg daily. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12:1235-40.
96. *Hammer J., Schmidt B.* Effect of splitting the dose of esomeprazole on gastric acidity and nocturnal acid breakthrough. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19:1105-10.
97. *Moayyedi P., Santana J., Khan M.* et al. Medical treatments in the short term management of reflux oesophagitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (2): CD003244.
98. *Weijenborg P.W., de Schepper H.S., Smout A.J.* Effects of antidepressants in patients with functional esophageal disorders or gastroesophageal reflux disease: A systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13(2):251-9.
99. *Miner Ph.* et al. Rabeprazole in Nonerosive Gastroesophageal Reflux Disease: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *Am J Gastroenterol* 2002; 97(6):1332-9.
100. *Bytzer P.* et al. Six-month trial of on-demand rabeprazole 10 mg maintains symptom relief in patients with non-erosive reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20:181-8.
101. *Hughes D.* Economic Analysis of On-Demand Maintenance Therapy with Proton Pump Inhibitors in Patients with Non-Erosive Reflux Disease. *Pharmacoeconomics* 2005; 23(10):1031-41.
102. *Fass R., Chey W.D., Zakk S.F.* Clinical trial: the effects of the proton pump inhibitor dexlansoprazole MR on daytime and nighttime heartburn in patients with non-erosive reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29(12):1261-72.
103. *Peura D., Pilmer B., Hunt B.* et al. Distinguishing the impact of dexlansoprazole on heartburn vs. regurgitation in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38:1303-11.
104. *Sigterman K.E., van Pinxteren B., Bonis P.A.* Short-term treatment with proton pump inhibitors, H<sub>2</sub>-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 5:CD002095.
105. *Robinson M., Horn J.* et al. Clinical Pharmacology of Proton Pump Inhibitors. What the Practising Physician needs to know. *Drug* 2003; 63(24):2739-54.
106. *Besancon M., Simon A., Sachs G.* et al. Sites of reaction of the gastric H, K-ATPase with extracytoplasmic thiol reagents. *J Biol Chem* 1997; 272:22438-46.
107. *Kromer W.* Relative efficacies of gastric proton-pump inhibitors on a milligram basis: desired and undesired SH reactions. cokinetic profiles of PPIs can influence their safety Impact of chirality. *Scand J Gastroenterol* 2001; 234 (Suppl):3-11.
108. *Kromer W., Kruger U., Huber R.* et al. Differences in pH dependent activation rates of substituted benzimidazoles and control over acid secretion and onset of symptom biological in vitro correlates. *Pharmacology* 1998; 56:57-70.
109. *Pantoflickova D., Dorta G., Ravic M.* et al. Acid inhibition on the first day of dosing: comparison of four proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17:1507-14.
110. *Schrover R.* et al. Indirect meta-analysis of rabeprazole versus esomeprazole via placebo in patients with healed erosive gastro-oesophageal reflux disease. *Austral Gastroenterol Week* 2004.
111. *Dekkers C.P.* et al. Double-blind placebo controlled comparison of rabeprazole 20 mg vs. omeprazole 20 mg in the treatment of erosive or ulcerative gastro-oesophageal reflux disease. The European Rabeprazole Study Group. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13(1):49-57.
112. *Kukulka M., Wu J., Perez M.C.* Pharmacokinetics and safety of dexlansoprazole MR in adolescents with symptomatic GERD. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54(1):41-7.
113. *Vakily M., Zhang W., Wu J.* et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a known active PPI with a novel Dual Delayed Release technology, dexlansoprazole MR: a combined analysis of randomized controlled clinical trials. *Curr Med Res Opin* 2009; 25(3):627-38.
114. *Zhang W., Wu J., Atkinson S.* Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety evaluation of a single and multiple 60 mg, 90 mg, and 120 mg oral doses of modified-release TAK-390 (TAK-390MR) and 30 mg oral doses of lansoprazole in healthy subjects. *Gastroenterology* 2007; 132(Suppl 52):487A.
115. *Behm B.W., Peura D.A.* Dexlansoprazole MR for the management of gastroesophageal reflux disease. *Exp Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 5:439-45.
116. *Vakily M., Zhang W., Wu J., Atkinson S.N., Mulford D.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a known active PPI with a novel Dual Delayed Release technology, dexlansoprazole MR: a combined analysis of randomized controlled clinical trials. *Curr Med Res Opin* 2009; 25:627-38; 3.
117. *Shin J.M., Kim N.* Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of the Proton Pump Inhibitors. *J Neurogastroenterol Motil* 2013; 19:25-35.
118. *Fass R.* et al. The Effect of Dexlansoprazole MR on Nocturnal Heartburn and GERD-Related Sleep

- Disturbances in Patients With Symptomatic GERD. Am J Gastroenterol 2011; 106(3):421-31.
119. Freedberg D.E., Kim L.S., Yang Y.X. The Risks and Benefits of Long-term Use of Proton Pump Inhibitors: Expert Review and Best Practice Advice From the American Gastroenterological Association. Gastroenterology 2017; 152(4):706-15.
120. Moayyedi P., Delaney B., Forman D. Gastroesophageal reflux disease. Clin Evid 2005; (14):567-81.
121. Robinson M., Fitzgerald S., Hegedus R., Murthy A., Jokubaitis L. Onset of symptom relief with rabeprazole: a community-based, open-label assessment of patients with erosive oesophagitis. Aliment Pharmacol Ther 2002; 16(3):445-54.
122. Ogawa R., Echizen H. Drug-drug interaction profiles of proton pump inhibitors. Clin Pharmacokinet 2010; 49(8):509-33.
123. Targownik L.E., Lix L.M., Leung S. Proton-pump inhibitor use is not associated with osteoporosis or accelerated bone mineral density loss. Gastroenterology 2010; 138(3):896-904.
124. Ngamruengphong S., Leontiadis G.I., Radhi S. Proton pump inhibitors and risk of fracture: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Am J Gastroenterol 2011; 106(7):1209-18.
125. Bavishi C., Dupont H.L. Systematic review: The use of proton pump inhibitors and increased susceptibility to enteric infection. Aliment Pharmacol Ther 2011; 34:1269-81.
126. Eom C.S., Jeon C.Y., Lim J.W. Use of acid-suppressive drugs and risk of pneumonia: A systematic review and meta-analysis. CMAJ 2011; 183:310-9.
127. Johnstone J., Nerenberg K., Loeb M. Meta-analysis: Proton pump inhibitor use and the risk of community-acquired pneumonia. Aliment Pharmacol Ther 2010; 31(11):1165-77.
128. Lind T., Havelund T., Lundell L. On demand therapy with omeprazole for the long-term management of patients with heartburn without oesophagitis — a placebo-controlled randomized trial. Aliment Pharmacol Ther 1999; 13(7):907-14.
129. Pace F., Tonini M., Pallotta S. Systematic review: Maintenance treatment of gastro-oesophageal reflux disease with proton pump inhibitors taken «on-demand». Aliment Pharmacol Ther 2007; 26(2):195-204.
130. Juurlink D.N., Gomes T., Ko D.T., Szmitko P.E., Austin P.C., Tu J.V., Henry D.A., Kopp A., Mamdani M.M. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. CMAJ 2009; 180(7):713-8.
131. Gerson L.B., McMahon D., Olkin I. Lack of significant interactions between clopidogrel and proton pump inhibitor therapy: Meta-analysis of existing literature. Dig Dis Sci 2012; 57(5):1304-13.
132. Chen M., Wei J.F., Xu Y.N. A meta-analysis of impact of proton pump inhibitors on antiplatelet effect of clopidogrel. Cardiovasc Ther 2012; 30(5):227-33.
133. Reimer C., Lødrup A.B., Smith G., Wilkinson J., Bytzer P. Randomised clinical trial: alginate (Gaviscon Advance) vs. placebo as add-on therapy in reflux patients with inadequate response to a once daily proton pump inhibitor. Aliment Pharmacol Ther 2016; 43(8):899-909.
134. Dettmar P.W., Little S.L., Baxter T. The effect of omeprazole pre-treatment on rafts formed by reflux suppressant tablets containing alginate. J Int Med Res 2005; 33(3):301-8.
135. Washington N., Wilson C.G., Williams D.L., Robertson C. An investigation into the effect of cimetidine pre-treatment on raft formation of an anti-reflux agent. Aliment Pharmacol Ther 1993; 7(5):553-9.
136. Бордин Д.С., Янова О.Б., Березина О.И., Трейман Е.В. Преимущества комбинации альгината и ИПП в устранении изжоги и регургитации в первые дни ГЭРБ. Рес журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2016; 25(6):39-45. [Bordin D.S., Yanova O.B., Berezina O.I., Treyman Ye.V. Advantages of alginate to PPI combination for heartburn and regurgitation relief in the first days of GERD treatment. Ross z gastroenterol hepatol koloproktol 2016; 25(6):39-45].
137. Strugala V. et al. Assessment of the Safety and Efficacy of a Raft-Forming Alginate Reflux Suppressant (Liquid Gaviscon) for the Treatment of Heartburn during Pregnancy. Int Scholarly Res Network Obstet Gynecol 2012.
138. Lindow S.W., Regnäll P., Sykes J., Little S. An open-label, multicentre study to assess the safety and efficacy of a novel reflux suppressant (Gaviscon Advance) in the treatment of heartburn during pregnancy. Int J Clin Pract 2003; 57(3):175-9.
139. Mandel K.G., Daggy B.P., Brodie D.A., Jacoby H.I. Review article: alginate-raft formulation in the treatment of heartburn and acid reflux. Aliment Pharmacol Ther 2000; 14(6):669-90.
140. Кайбышева В.О., Трухманов А.С., Ивашик В.Т. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, резистентная к терапии ингибиторами протонной помпы. Рес журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2011; 20(4):4-13. [Kaybysheva V.O., Trukhmanov A.S., Ivashkin V.T. Treatment of the proton pump inhibitor-resistant gastroesophageal reflux disease. Ros zhurn gastroenterol hepatol koloproktol 2011; 20(4):4-13].
141. Ichikawa H. et al. Rapid metabolizer genotype of CYP2C19 is a risk factor of being refractory to proton pump inhibitor therapy for reflux esophagitis. J Gastroenterol Hepatol 2016; 31(4):716-26.
142. Kawamura M., Ohara S., Koike T. et al. The effects of lansoprazole on erosive reflux oesophagitis are influenced by CYP2C19 polymorphism. Aliment Pharmacol Ther 2003; 17(7):965-73.
143. Furuta T., Sugimoto M., Kodaira C. et al. CYP2C19 genotype is associated with symptomatic recurrence of GORD during maintenance therapy with low-dose lansoprazole. Eur J Clin Pharmacol 2009; 65:693-8.
144. Serrano D. et al. The influence of CYP2C19 Genetic polymorphism on the Pharmacokinetics/Pharmacodynamics of Proton Pump Inhibitor-Containing Helicobacter pylori treatment. Curr Drug Metab 2012; 13(9):1303-12.
145. Samer C.F. et al. Applications of CYP450 Testing in the Clinical Setting. Mol Diagn Ther 2013; 17(3):165-84.
146. Klotz U. Clinical impact of CYP2C19 polymorphism on the action of proton pump inhibitors: a review of a special problem. Int J Clin Pharmacol Ther 2006; 44(7):297-302.
147. Sim S.C. et al. A common novel CYP2C19 gene variant causes ultrarapid drug metabolism relevant for the drug response to proton pump inhibitors and antidepressants. Clin Pharmacol Ther 2006; 79(1):103-13.
148. Oestreich J.H. et al. Prevalence of CYP2C19 variant alleles and pharmacodynamic variability of aspirin and clopidogrel in Native Americans. Am Heart J 2014; 167(3):413-8.
149. Horn J. et al. Review article: relationship between the metabolism and efficacy if proton pump inhibitors — focus on rabeprazole. Aliment Pharmacol Ther 2004; 20(6):11-9.
150. Lee Y.C., Lin J.T., Wang H.P. et al. Influence of cytochrome P450 2C19 genetic polymorphism and dosage of rabeprazole on accuracy of proton-pump inhibitor testing in Chinese patients with gastroesophageal reflux disease. J Gastroenterol Hepatol 2007; 22(8):1286-92.
151. Sugimoto M., Shirai N., Nishino M. et al. Comparison of acid inhibition with standard dosages of proton pump inhibitors in relation to CYP2C19 genotype in Japanese. Eur J Clin Pharmacol 2014; 70(9):1073-8.
152. Pharmacogenetics Working Group of the Royal Dutch Pharmacists Association, <https://www.pharmgkb.org/view/dosing-guidelines.do>, Дата обращения 23.05.2014.
153. Lee R.D., Mulford D., Wu J., Atkinson S.N. The effect of time-of-day dosing on the pharmacokinetics

- and pharmacodynamics of dexlansoprazole MR: evidence for dosing flexibility with a Dual Delayed Release proton pump inhibitor. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31(9):1001-11.
154. *Lee R.D., Vakily M., Mulford D.* et al. Clinical trial: the effect and timing of food on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of dexlansoprazole MR, a novel Dual Delayed Release formulation of a proton pump inhibitor – evidence for dosing flexibility. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29(8):824-33.
155. *Sarosiek I.* et al. Significant Increase of Esophageal Mucin Secretion in Patients with Reflux Esophagitis After Healing with Rabeprazole: Its Esophagoprotective Potential. *Dig Dis Sci* 2009; 54(10):2137-42.
156. *Takiuchi H., Asado S., Umegaki E., Tahashi Y., Ohshima S.* Effects of proton pump inhibitors: omeprazole, lansoprazole and E-3810 on the gastric mucin. In: Proc. 10th World Congress of Gastroenterol. Los Angeles, CA; 1994. 1404 p.
157. *Pandolfini J.E., Vela M.F.* Esophageal-reflux monitoring. *Gastrointest Endosc* 2013; 15(4):316.
158. *Galmiche J.P., Hatlebakk J., Attwood S.* et al. Laparoscopic antireflux surgery vs esomeprazole treatment for chronic GERD: The LOTUS randomized clinical trial. *JAMA* 2011; 305(19):1969-77.
159. *Wileman S.M., McCann S., Grant A.M.* Medical versus surgical management for GERD in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2010, pp. CD003243.
160. *Rouphael C., Gordon I.O., Thota P.N.* Lymphocytic esophagitis: Still an enigma a decade later. *World J Gastroenterol* 2017; 23(6):949-56.

# Клиника, диагностика и лечение внутрипеченочного холестаза беременных

Ю.Б. Успенская<sup>1</sup>, А.А. Шептулин<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Кафедра акушерства и гинекологии № 1 и <sup>2</sup>кафедра пропедевтики внутренних болезней  
ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»  
Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, Российской Федерации

## Clinical presentation, diagnosis and treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy

Yu.B. Uspenskaya<sup>1</sup>, A.A. Sheptulin<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Chair of obstetrics and gynecology No. 1, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

**Цель лекции.** Познакомить врачей-гастроэнтерологов с современными взглядами на этиологию и патогенез внутрипеченочного холестаза беременных (ВХБ) и принятыми в настоящее время подходами к его диагностике и лечению.

**Основные положения.** Этиология и патогенез ВХБ связаны с нарушением обмена жёлчных кислот, обусловленным как гормональными факторами (повышением уровня эстрогенов и прогестерона), так и генетической предрасположенностью. Ведущими клиническими симптомами ВХБ являются кожный зуд и желтуха, возникающие преимущественно в третьем триместре беременности, а характерными изменениями лабораторных показателей являются увеличение уровня жёлчных кислот (более 10 мкмоль/л) и умеренное повышение активности трансаминаз. Тяжесть течения ВХБ и риск развития осложнений у матери и плода коррелируют со степенью повышения содержания жёлчных кислот.

**Aim of the lecture.** To present the modern concept of etiology and pathogenesis of the intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP) and the modern diagnostic and treatment approaches to gastroenterologists.

**Summary.** The etiology and pathogenesis of ICP are related to disorders of bile acid metabolism caused by hormonal factors (elevation of estrogen and progesterone levels) and genetic predisposition. The leading clinical signs of ICP include pruritus and jaundice that develop most commonly in the third trimester of pregnancy, and characteristic changes of laboratory scores: increase in bile acid level (over 10 mcmol/l) and moderate elevation of transaminase activity. Severity of ICP and complication risk for mother and fetus correlate to the degree of bile acids elevation. The most effective agent for ICP treatment is ursodeoxycholic acid (UDCA).

**Conclusion.** Timely diagnostics of ICP and early UDCA administration, fetus condition control and early delivery

**Успенская Юлия Борисовна** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии № 1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: jusp@mail.ru; 1199991, Москва, ул. Еланского, д. 2, стр. 1.

**Uspenskaya Yulia B.** — MD, lecturer, Chair of obstetrics and gynecology No. 1, Sechenov University.  
Contact information: jusp@mail.ru; 119 9991, Moscow, Elanskogo St., 2, bld. 1.

**Шептулин Аркадий Александрович** — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: arkalshep@gmail.com; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.

**Sheptulin Arkady A.** — MD, PhD, professor, Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, Sechenov University.  
Contact information: arkalshep@gmail.com; 119991, Moscow, Pogodinskaya St., 1, bld 1.

Поступила: 14.06.2017 / Received: 14.06.2017

Наиболее эффективным препаратом в лечении ВХБ является урсодеоксихолевая кислота (УДХК).

**Заключение.** Своевременная постановка диагноза ВХБ и раннее применение УДХК, контроль состояния плода и досрочное родоразрешение при тяжелых случаях ВХБ позволяют предотвратить развитие серьезных осложнений и добиться благоприятного течения исхода беременности.

**Ключевые слова:** беременность, внутрипеченочный холестаз, жёлчные кислоты, урсодеоксихолевая кислота.

at severe ICP cases allows to prevent development of serious complications and to achieve favorable pregnancy outcome.

**Key words:** pregnancy, intrahepatic cholestasis, bile acids, ursodeoxycholic acid.

**Для цитирования:** Успенская Ю.Б., Шептулин А.А. Клиника, диагностика и лечение внутрипеченочного холестаза беременных. Рес журн гастроэнт гепатол колопроктол 2017; 27(4):96-101.

DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-4-96-101

**For citation:** Uspenskaya Yu.B., Sheptulin A.A. Clinical presentation, diagnosis and treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. Ross z gastroenterol hepatol koloproktol 2017; 27(4):96-101.

DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-4-96-101

## Определение

Под *внутрипеченочным холестазом беременных* (ВХБ) [intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP] понимают холестатическое заболевание печени, возникающее при беременности, протекающее с кожным зудом, повышением уровня жёлчных кислот и трансаминаз и быстро спонтанно регресирующее после родов.

## Эпидемиология

Частота ВХБ в европейских странах колеблется в пределах 0,1–0,2%, повышаясь в скандинавских странах до 2%, и достигает в Южной Америке (Чили, Боливия) 9–16%. ВХБ является самым частым заболеванием печени у беременных и оказывается второй по частоте (после вирусного гепатита) причиной развития у них желтухи [1, 2, 3].

## Этиология и патогенез

Причины и механизмы развития ВХБ остаются пока еще недостаточно изученными. Важная роль отводится увеличенной продукции эстрогенов и прогестерона во время беременности. Это подтверждается рецидивами ВХБ при повторных беременностях, более высокой частотой возникновения ВХБ при многоплодной беременности, а также у близнецов, у которых уровень данных гормонов бывает повышенным, выявленной способностью эстрогенов снижать активность *базолатерального транспортера жёлчных кислот* (NCTP) и *каналикулярного транспортера жёлчных кислот* (BSEP) и вызывать холестаз при приеме оральных контрацептивов, в состав которых они входят [1, 2, 3, 4, 5, 6].

Метаболиты прогестерона также оказались способны тормозить активность BSEP. При этом

было показано, что высокий уровень сульфатированных метаболитов прогестерона при ВХБ наблюдается еще до возникновения клинических симптомов, и выявление их в высокой концентрации при беременности может служить предиктором высокого риска возникновения ВХБ, что позволяет отличить данное заболевание от обычного (доброкачественного) зуда беременных, при котором их уровень остается нормальным [7].

Большое значение в развитии ВХБ имеют генетические факторы. В частности, выявлены мутации гена ABCB4, кодирующего каналикулярный транспортный белок MDR3. В настоящее время идентифицировано около 10 различных гетерозиготных мутаций этого гена, ассоциированных с возникновением ВХБ, прогрессирующего семейного внутрипеченочного холестаза III типа и *жёлчнокаменной болезни* (ЖКБ). Кроме того, обнаружены мутации гена ABCB11 (BSEP), связанные с развитием прогрессирующего семейного холестаза II типа и доброкачественного рецидивирующего холестаза II типа [8, 9]. Описан полиморфизм и других протеинов каналикулярной мембранны, ассоциированных с развитием ВХБ (в частности, ABCC2), некоторые варианты которого повышают риск развития ВХБ в 4 раза [10].

В последние годы установлена также возможная роль нарушенного метаболизма кортикостероидных гормонов в возникновении ВХБ [11].

## Гистологическая картина

Морфологические изменения в печени при ВХБ характеризуются признаками умеренно-го центролобулярного холестаза с расширением жёлчных капилляров и появлением в них жёлчных тромбов. При этом воспалительные и некробиотические изменения ткани печени отсутствуют

ют, и нормальная гистологическая картина после родов быстро восстанавливается [5, 12].

## Клиническая симптоматика

Клиническая картина ВХБ развертывается обычно в третьем триместре беременности. Вместе с тем в последние годы все чаще наблюдается более ранняя манифестация его клинических проявлений: во втором и даже в первом триместрах беременности. Указанная тенденция прослеживается в группе пациенток, у которых беременность наступила после применения вспомогательных репродуктивных технологий и после индукции овуляции. По-видимому, это может быть связано как с более высоким уровнем эндогенных половых гормонов в первой половине беременности в результате их повышенной продукции под влиянием индукторов суперовуляции (в том числе и на фоне увеличения частоты многооплодных беременностей), так и с широким назначением этой категории пациентов экзогенных гормонов (эстрогенов и прогестинов) с целью сохранения беременности [6].

Ведущим симптомом ВХБ служит кожный зуд, особенно выраженный в области ладонной поверхности кистей и подошвенной поверхности стоп, усиливающийся ночью, в ряде случаев очень мучительный и вынуждающий больных иногда первоначально обращаться к дерматологу [2, 12, 13]. Желтуха встречается у 10–20% больных с ВХБ. Она присоединяется через 1–4 недели после появления зуда, бывает, как правило, умеренно выраженной и может сопровождаться потемнением мочи, более светлой окраской кала, стеатореей. Другие симптомы (тошнота, рвота, снижение аппетита) наблюдаются редко. Печень остается нормальных размеров и плотности, селезенка не увеличивается.

## Диагностика

Оценивая значимость биохимических показателей холестаза в диагностике ВХБ, нужно иметь в виду возможность изменения некоторых из них и при физиологически протекающей беременности, что обусловливается повышением уровня половых гормонов. К ним относятся двух-, трехкратное повышение уровня щелочной фосфатазы (ЩФ), холестерина, триглицеридов, факторов свертывания крови, снижение содержания гемоглобина, общего белка, альбумина, антитромбина III и мочевой кислоты. Важно, однако, что уровень билирубина, активность трансаминаз, показатели протромбинового времени в таких случаях не превышают норму. Повышение уровня билирубина (обычно до 5–6 норм) и  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы наблюдается лишь у 10–25% с ВХБ. Активность транс-

амиаз, преимущественно аланиновой (АЛАТ), возрастает умеренно (в 2–10 раз). При наличии стеатореи нарушается всасывание жирорастворимых витаминов (прежде всего витамина K), что сопровождается снижением уровня протромбина и увеличением протромбинового времени [2, 3, 6, 14].

Самым надежным биохимическим маркером ВХБ служит повышение (иногда в 10–30 раз) уровня жёлчных кислот (в большей мере холевой), что приводит к увеличению (более чем в 1,5 раза) индекса, характеризующего соотношение холевой и деоксихолевой кислот (в норме оно составляет 1,5:1 и может повышаться при ВХБ до 4:1). Обычно при беременности концентрация жёлчных кислот в сыворотке крови изменяется мало (возрастает максимально до 6,7 мкмоль/л при верхней границе нормы до 5,5 мкмоль/л). При ВХБ диагностически значимым является повышение их уровня выше 10 мкмоль/л [2, 3, 6, 12, 14, 15].

В литературе описана возможность бессимптомного течения ВХБ [16]. Однако авторы рассматривают такое течение не как самостоятельный вариант ВХБ, а как особую нозологическую форму — «бессимптомную гиперхоланемию беременных» (asymptomatic hypercholanaemia of pregnancy) ([17, 18]).

## Дифференциальный диагноз

Обнаружение у больных ВХБ во многих случаях не вызывает значительных затруднений, особенно при рецидивирующем характере заболевания и семейном анамнезе холестаза в период беременности. Тем не менее, постановка этого диагноза предполагает исключение других заболеваний, протекающих с картиной холестаза или клиническими симптомами ВХБ [1].

При наличии изолированного зуда и отсутствии биохимических маркеров холестаза следует исключить кожные заболевания, зуд беременных, аллергические реакции, гематологические заболевания. При обнаружении биохимических маркеров поражения печени следует проводить дифференциальный диагноз в первом триместре — с поражением печени при неукротимой рвоте беременных, в третьем триместре — с острой жировой дистрофией печени, HELLP-синдромом (синдром, характеризующийся гемолизом [Hemolysis], повышением уровня печеночных ферментов [Elevated Liver enzyme levels] и снижением содержания тромбоцитов [Low Platelet count], преэкламсией. Во всех триместрах необходимо считаться с возможностью наличия у больных вирусных и лекарственных гепатитов. Механическая желтуха при ЖКБ исключается на основании клинической картины, а также данных лабораторных и инструментальных исследований.

Наибольшую сложность представляет собой дифференциальный диагноз ВХБ с хроническими холестатическими заболеваниями печени: *первичным билиарным холангитом* (ПБХ, прежнее название – первичный билиарный цирроз) и *первичным склерозирующим холангитом* (ПСХ). При этом важно помнить, что ПБХ может впервые манифестироваться клинически именно во время беременности. Иногда лишь отсутствие регресса клинических и биохимических признаков холестаза после родов заставляет пересмотреть первоначальный диагноз ВХБ в пользу ПБХ или ПСХ [5, 6, 13, 19].

## Течение болезни

Прогноз ВХБ для матери чаще всего бывает благоприятным. Все клинические и лабораторные проявления ВХБ исчезают в первые 1–2 недели после родов, хотя нарушение всасывания витамина К с последующей гипопротромбинемией, обусловленное стеатореей, может стать в ряде случаев причиной кровотечений в послеродовом периоде. Риск развития рецидивов ВХБ при повторных беременностях остаётся высоким и достигает 60–70% [2, 6, 8].

Течение ВХБ может сопровождаться повышенным риском возникновения осложнений как у матери, так и у плода. К ним относятся: возможность преждевременных родов (20–60%), внутриутробная гипоксия плода (27%) и развитие у него синдрома дыхательных расстройств (22–41%), появление мекония в околоплодных водах, низкие показатели по шкале Апгар у новорожденных. Риск перинатальной смертности при ВХБ составляет 1–2%, но может достигать 10% [1, 2, 3, 6].

Тяжесть течения ВХБ коррелирует с концентрацией жёлчных кислот. При уровне жёлчных кислот <40 мкмоль/л течение ВХБ чаще всего бывает легким. Повышение их уровня >40 мкмоль/л значительно снижает качество жизни больных и увеличивает риск развития у матери и плода различных осложнений (преждевременные роды, мекониальные околоплодные воды, асфиксия плода) [1, 2, 20, 21]. Кроме того, риск появления мекония в околоплодных водах коррелирует с высоким уровнем АлАТ, ЩФ, прямого билирубина [22].

К факторам, вызывающим при ВХБ осложнения у плода, могут быть отнесены повреждающее воздействие жёлчных кислот на плаценту с развитием в ней нарушений перекисного окисления липидов и усилением процессов апоптоза, способность избытка жёлчных кислот вызывать у плода тяжелые нарушения сердечного ритма вплоть до внезапной смерти, снижение уровня кортизола, неблагоприятное влияние высокого уровня жёлчных кислот на легочную ткань плода и продукцию сурфактанта [6].

Примерно у 20% больных с ВХБ развивается ЖКБ [2]. Кроме того, имеются данные, что у женщин с ВХБ чаще впоследствии отмечаются холангит, билиарный панкреатит, гепатоцеллюлярная карцинома, холангiocеллюлярная карцинома [1].

## Лечение

Препаратором выбора в лечении ВХБ в настоящее время является *урсодеоксихолевая кислота* (УДХК), которая назначается из расчета 10–15 мг/кг массы тела с момента постановки диагноза ВХБ и до момента родоразрешения и оказывается эффективной у 67–80% больных. При необходимости доза препарата может быть повышена до 20–25 мг/кг массы тела [13, 14]. Метаанализ 9 *рандомизированных контролируемых исследований* (РКИ) со сравнительной оценкой результатов применения УДХК, холестирамина, дексаметазона, S-аденозил-L-метионина и плацебо показал, что наибольшая эффективность в отношении нормализации функции печени, уменьшения кожного зуда была отмечена при назначении УДХК. Применение УДХК способствовало также улучшению прогноза для плода, выражавшемуся в снижении случаев преждевременных родов, респираторного дистресс-синдрома плода, а также числа случаев госпитализации новорожденных в отделение интенсивной терапии. Был отмечен высокий профиль безопасности применения УДХК как в отношении матери, так и плода [23].

Благоприятное влияние УДХК на состояние печени при ВХБ реализуется посредством холеретического, цитопротективного, антиапоптотического, гипохолестеринемического эффектов. Гидрофильная УДХК уменьшает энтерогепатическую циркуляцию токсичных гидрофобных жёлчных кислот и предупреждает их повреждающее воздействие на мембранны гепатоцитов и эпителий жёлчных протоков. Кроме того, УДХК предотвращает неблагоприятное воздействие жёлчных кислот на структуры плаценты и снижает маточно-плацентарный транспорт жёлчных кислот [24]. Американским Управлением по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами (Food and Drug Administration, FDA) УДХК отнесена к категории безопасности В (отсутствие доказательств риска назначения во время беременности).

Опубликованный недавно мета-анализ 12 РКИ, включавших 662 пациента с ВХБ, показал, что УДХК уменьшала выраженность зуда, уровень АлАТ, жёлчных кислот, частоту преждевременных родов и проявления респираторного дистресс-синдрома у плода, повышала показатели шкалы Апгар у новорожденных. Значимых побочных эффектов у матери и плода в данных исследо-

дованиях отмечено не было [25]. Показано, что предиктором хорошего ответа на лечение УДХК и исчезновения зуда служит высокий уровень АЛАТ до начала лечения ( $>175$  ЕД/л). При этом наличие или отсутствие у больных ВХБ мутации гена ABCB4 не были ассоциированы с характером ответа на лечение УДХК [26].

Из всех препаратов УДХК предпочтительным для беременных является Урсофальк, который является референтным для УДХК в Европе. Большинство клинических исследований УДХК в период беременности проводилось именно с Урсофальком, в которых была подтверждена его эффективность и безопасность. Другие препараты УДХК, несмотря на подтвержденную биоэквивалентность, могут иметь различия, как по эффективности действия, так и по побочным реакциям.

Дексаметазон, назначаемый коротким курсом (7 дней), ускоряет созревание легочной ткани, но в значительно меньшей степени, чем УДХК, уменьшает кожный зуд и снижает активность трансамина, в связи с чем он не рассматривается в настоящее время как препарат выбора [3, 14].

S-аденозил-L-метионин (адеметионин) менее эффективен в лечении ВХБ, чем УДХК, но может применяться в сочетании с ней. Метаанализ рандомизированных контролируемых исследований, включивших 311 пациенток с ВХБ,

показал, что УДХК более значительно, чем адеметионин, уменьшала выраженность кожного зуда, уровень общих жёлчных кислот и активность АЛАТ, а также частоту преждевременных родов. Комбинация адеметионина и УДХК в большей степени снижала уровень общего билирубина, активность АСАТ и частоту преждевременных родов по сравнению с монотерапией обоими препаратами [27].

Что касается ведения беременности при ВХБ, то при легком течении возможно ожидание ее естественного окончания, при тяжелом течение показано досрочное родоразрешение на сроках 36–38 недель, а при витальных показаниях, связанных с угрозой жизни плода, — и в более ранние сроки [2, 3, 6]. Учитывая повышенный риск развития послеродовых кровотечений, связанный с нарушением усвоения витамина К, перед родами и в раннем послеродовом периоде в комплексную терапию включается парентеральное введение препаратов витамина К [6].

Таким образом, своевременная постановка диагноза ВХБ, динамическое наблюдение за состоянием матери и плода, раннее назначение УДХК, позволяет предотвратить серьезные осложнения у матери и плода, обеспечить нормальное течение беременности и ее благоприятный исход.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict interest.** The authors declare no conflict of interest.

#### Список литературы/References

- Keitel V., Dröge C., Stepanow S. et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP): case report and review of the literature. Z. Gastroenterol 2016; 54: 1327-33.
- Герок В., Блюм Х.Е. Заболевания печени и жёлчевыводительной системы (пер. с нем.). М. «МЕДпресс-информ» 2009 [Gerok V., Blum H.E. Liver disease and a bile excretory system (German transl.). M «Medpress-inform», 2009].
- Maier K.P. Hepatitis – Hepatitisfolgen. 6.Auflage. Bern, Hans Huber Verlag 2010.
- Бурков С.Г., Положенкова Л.А. Болезни органов пищеварения и беременность // Руководство по гастроэнтерологии (под ред. Ф.И. Комарова и А.Л. Гребенева). М., 1996, т.3.: 677-701 [Burkov S.G., Polozhenkova L.A. Digestive diseases and pregnancy// Gastroenterology: the guide (under ed.: F.I.Komarov and A.L. Grebenev). M, 1996, vol.3.:677-701].
- Блюгер А.Ф., Новицкий И.Н. Практическая гепатология. Рига, «Звайгзне», 1984 [Bluger A.F., Novitsky I.N. Practical hepatology. Riga, «Zvaygzne», 1984].
- Успенская Ю.Б., Гончаренко Н.В. Современное состояние проблемы холестаза у беременных. Проблемы женского здоровья 2017 (3): 70-7 [Uspenskaya Yu.B., Goncharenko N.V. Cholestasis of pregnancy: State-of-the-art. Problemy zhenskogo zdorovya; 2017 (3):70-77].
- Abu-Hayyeh S., Ovadia C., Lieu T.M. et al. Prognostic and Mechanistic Potential of Progesterone Sulfates in Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy and Pruritus Gravidarum. Hepatology 2016; 63 (4): 11287-298.
- Floreany A., Carderi L., Paternoster D. et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: three novel MDR3 gene mutations. Aliment. Pharmacol. Ther 2006; 23 (11): 1649-53.
- Jacquemin E., De Vree J.M., Cresteil D. et al. The wide spectrum of multidrug resistance 3 deficiency: from neonatal cholestasis to cirrhosis of adulthood. Gastroenterology 2001; 120 (6): 1448-58.
- Sookofan S., Castano G., Burgueno A. et al. Association of the multidrug-resistance-associated protein gene (ABCC2) variants with intrahepatic cholestasis of pregnancy. J Hepatol 2008; 48:125.
- Pařízek A., Hill M., Dušková M. A comprehensive evaluation of steroid metabolism in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. PLoS ONE2016; 11 (8): e0159203. Doi: 10.1371/journal.pone.0159203.
- Kuntz E., Kuntz H.D. Hepatology: principles and practice. Springer Verlag. Berlin-Heidelberg-NewYork 2002.
- Riely C.A., Davila R. Pregnancy-related hepatic and gastrointestinal disorders. In: Slesinger & Fordtran's gastrointestinal and liver disease: pathophysiology, diagnosis, management [ed. by M. Feldman, L.S. Friedman, Slesinger M.H.]. -7<sup>th</sup> ed. 2002.
- Ивашик В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С. и др. Алгоритмы диагностики и лечения в гепатологии. М., «МЕДпресс-информ», 2-е изд. 2017 [Ivashkin V.T., Mayevskaya M.V., Zharkova M.S. et al. Diagnostic

- and treatment algorithm in hepatology. M, «Medpress-inform», 2nd ed., 2017].
15. Pařízek A., Šimják P., Černý A. Efficacy and safety of ursodeoxycholic acid in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. Ann Hepatol 2016; 15 (5):757-61.
  16. Feng D., He W. Asymptomatic elevated total serum bile acids represent ting an unusual form of intrahepatic cholestasis of pregnancy. Int J Gynecol Obstet 2016; 134 (3):343-4.
  17. Feng D., Yang X.J. A clinical dilemma: pregnancy with asymptomatic elevated total serum bile acid levels. J Obstet Gynecol 2014.; 34 (5):444-5.
  18. Pascual M., Serrano M.A., El-Mir M.Y., et al. Relationship between asymptomatic hyperchloraemia of pregnancy and progesterone metabolism. Clin.Sci (Lond) 2002;102 (5):587-93.
  19. Лейшнер У. Аутоиммунные заболевания печени и перекрестный синдром. М., Анахарис, 2005 [Leyshner U. Autoimmune liver diseases and overlap syndrome. M, Anakharsis, 2005].
  20. Lee R.H., Kwok K.M., Ingles S., et al. Pregnancy outcomes during an era of aggressive management for intrahepatic cholestasis of pregnancy. Am.J. Perinatol 2008; 25:341-5.
  21. Glantz A., Marshall H.U., Mattsson L.A. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: relationships between bile acid levels and fetal complications rates. Hepatology 2004; 40(2):467-74.
  22. Estu M.C., Frailuna M.A., Otero C. et al. Relationship between early onset severe intrahepatic cholestasis of pregnancy and higher risk of meconium-stained fluid. PLoS ONE2017; 12(4): e0176504.
  23. Bacq Y., Sentilhes L., Reyes H.B. et al. Efficacy of ursodeoxycholic acid in treating intrahepatic cholestasis of pregnancy. Gastroenterology 2012; 143 (6): 1492-501.
  24. Serrano M.A., Macias R.I., Vallejo M. et al. Effect of ursodeoxycholic acid on the impairment induced by maternal cholestasis in the rat placenta-maternal liver tandem excretory pathway. J Pharmacol Exp Ther 2003; 305: 515-24.
  25. Kong X., Kong X., Zhang F. Evaluating the effectiveness and safety of ursodeoxycholic acid in treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy: A meta-analysis (a prisma-compliant study). Medicine (Baltimore) 2016; 95 (40): e4949.
  26. Bacq Y., Le Besco M., Lecuyer A.-I. Ursodeoxycholic acid therapy in intrahepatic cholestasis of pregnancy: Results in real-world conditions and factors predictive of response to treatment. Dig Liver Dis 2017; 49:63-9.
  27. Zhang Y., Lu L., Victor D.M., et al. Ursodeoxycholic acid and S-adenosylmethionine for the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy: a meta-analysis. Hepat Mon 2016; 16 (8):e38558.

# Первый опыт двухэтапного лечения транссфинктерных свищей прямой кишки с помощью фибринового клея

С.А. Фролов, А.М. Кузьминов, В.Ю. Королик, И.С. Богористров,  
Ш.Т. Минбаев, М.О. Черножукова

ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих»  
Минздрава России, г. Москва, Российской Федерации

## The first experience of two-stage treatment of transsphincteric fistulas of rectum by means of fibrin sealant

S.A. Frolov, A.M. Kuzminov, V.Yu. Korolik, I.S. Bogormistrov, Sh.T. Minbayev, M.O. Chernozhukova

Federal government-financed institution «Ryzhikh State Scientific Center of Coloproctology»  
Ministry of healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

**Цель исследования.** Улучшить непосредственные и отдаленные результаты лечения пациентов с транссфинктерными свищами прямой кишки с помощью запатентованного двухэтапного метода, включающего ликвидацию свищевого хода с последующей ферментной обработкой раневого канала и его пломбировкой двухкомпонентным биологическим kleem в отсроченном периоде.

**Материал и методы.** Предложен метод лечения транссфинктерных свищей прямой кишки криптогенного генеза. Основой метода является ликвидация свищевого хода путем удаления его внутренней выстилки. В последующем осуществляют пломбировку раневого канала биологическим kleem, который не только герметично его заполняет, но и опосредованно повышает регенеративные способности тканей. Проанализированы результаты лечения группы пациентов, которые соответствовали требованиям включения: прямой свищевой ход, отсутствие воспалительных изменений и выраженных рубцовых изменений в области внутреннего свищевого отверстия. Проведено проспективное нерандомизированное исследование, в которое были включены 14 пациентов с транссфинктерными свищами прямой кишки криптогенного генеза. На

**Aim of investigation.** To improve the short-term and long-term results of transsphincteric rectal fistulas treatment by patented two-stage method that includes elimination of fistulous tract with the subsequent enzyme treatment of the wound channel and delayed sealing by two-component biological glue.

**Material and methods.** The method of cryptogenic transsphincteric rectal fistulas treatment is proposed. The method is based on elimination of fistulous tract by resection of internal lining. This is followed by sealing of the wound channel by biological glue which provides hermetic sealing as well as indirect stimulation of tissue regeneration. Treatment results of the patient group that matched inclusion criteria were analyzed: straight fistulous tract, absence of inflammatory changes and severe fibrosis in the area of fistula internal orifice. Prospective nonrandomized study which included 14 patients with cryptogenic transsphincteric rectal fistulas was carried out. At pre-hospital stage patients underwent transrectal ultrasound, fistulography and physiological tests.

**Results.** Surgical intervention was carried out under local anesthesia, duration averaged 16 min (12 to 26), no intra-operative morbidity was registered. Pain intensity in postoperative period was minimal. Relapse developed in three patients (21.4%) of the 2nd, 3rd and

**Королик Вячеслав Юрьевич** — кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения общей колопроктологии с группой изучения семейного adenomatоза толстой кишки ФГБУ «ГНЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России. Контактная информация: v.korolik@mail.ru; 123423, г. Москва, ул. Салюма Адиля, д. 2

**Korolik Vyacheslav Yu.** — the MD, research associate, department of general coloproctology with familial adenomatous coli study group, Ryzhikh State Scientific Center of Coloproctology, Ministry of healthcare of the Russian Federation. Contact information: v.korolik@mail.ru; 123423, Moscow, Salyama Adilya St., 2

Поступила: 03.05.2017 / Received: 03.05.2017

догоспитальном этапе пациентам выполнены трансректальное ультразвуковое исследование, фистулография, физиологическое исследование.

**Результаты.** Оперативное вмешательство выполняли под местной анестезией, продолжительность его в среднем составила 16 (12–26) мин, при этом интраоперационных осложнений не отмечено. В послеоперационном периоде выраженность болевого синдрома была минимальной. Рецидивы возникли у 3 (21,4%) пациентов на 2-м, 3-м и 5-м месяце динамического наблюдения соответственно. Двум (66%) пациентам выполнено повторное оперативное вмешательство по аналогичной методике, после чего признаки возврата заболевания не отмечены. У одного пациента на 3-м месяце наблюдения при контрольном ультразвуковом трансректальном исследовании, кроме рецидива заболевания, выявлен затек в ишиоанальной клетчатке, вероятно, не диагностированный при первой операции, в связи с чем потребовалась повторная операция — сегментарная проктопластика слизисто-мышечным лоскутом стенки прямой кишки. При оценке функции держания анального сфинктера после перенесенного вмешательства нарушений не выявлено.

**Заключение.** Хирургическое лечение пациентов с транссфинктерными свищами прямой кишки криптоидного генезе двухэтапным методом, включающим ликвидацию свищевого хода с последующей ферментной обработкой раневого канала и пломбировкой его двухкомпонентным биологическим kleem, позволяет добиться хорошего клинического эффекта за разработки строгих показаний и щадящим отношением к сфинктерному аппарату прямой кишки. При его применении снижается частота послеоперационных осложнений и сокращаются сроки реабилитации пациентов благодаря малоинвазивности и минимальной травматизации тканей. В случае повторного применения этого метода частота рецидивов снижается до 6% при сохранении функции анального сфинктера. Строгий отбор пациентов с транссфинктерными свищами прямой кишки и тщательное дооперационное обследование позволяют улучшить результаты лечения благодаря не только простоте метода, но и снижению частоты осложнений как в раннем, так и в отдаленном периоде.

**Ключевые слова:** свищ прямой кишки, фибриновый клей, трансректальное ультразвуковое исследование, фистулография.

**Для цитирования:** Фролов С.А., Кузьминов А.М., Королик В.Ю., Богористров И.С., Минбаев Ш.Т., Черноножкова М.О. Первый опыт двухэтапного лечения транссфинктерных свищей прямой кишки с помощью фибринового клея. РОС журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2017; 27(4):102-7.

DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-4-102-107

5<sup>th</sup> month of follow-up. Two patients (66%) underwent repetitive surgery by similar technique followed by complete elimination of the signs of disease. In one case at the 3rd month of follow-up transrectal ultrasound revealed the signs of relapse combined to ischioanal fat tissue leak that was probably undiagnosed at initial operation; reoperation was carried out — segmented proctoplasty by mucosal and muscular rectal graft. Assessment of anal sphincter continence after carried out surgery revealed no disorders.

**Conclusion.** Surgical treatment of cryptogenic transsphincteric rectal fistulas by two-stage method including elimination of fistulous tract followed by wound channel enzyme treatment and sealing by two-component biological glue allows to achieve good clinical effect at strict indications and rectal sphincter sparing. Its low-invasiveness and minimal tissue traumatization provides decrease in postoperative morbidity rate and decreases patient rehabilitation time. At repeated administration of this method the recurrence rate decreases to 6% at preservation of anal sphincter function. Strict patient selection with transsphincteric rectal fistulas and careful preoperative investigation allow to improve treatment results due to technical simplicity of the method as well as due to low complication rate both in early, and in remote periods.

**Key words:** rectum fistula, fibrin sealant, transrectal ultrasound investigation, fistulography.

**For citation:** Frolov S.A., Kuzminov A.M., Korolik V.Yu., Bogoristrov I.S., Minbayev Sh.T., Chernozhukova M.O. The first experience of two-stage treatment of transsphincteric fistulas of rectum by means of fibrin sealant. Ross z gastroenterol hepatol koloproktol 2017; 27(4):102-7.

DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-4-102-107

## Введение

Свищом прямой кишки называют патологический ход, возникший вследствие острого или хронического воспалительного процесса в анальной крипте, межсфинктерном пространстве или паректальной клетчатке [1]. Распространенность заболевания составляет 9 человек на 100 000 взрослого населения [2].

Социально-трудовые аспекты заболевания усугубляются тем, что большинство пациентов — лица трудоспособного возраста, а соотношение мужчин и женщин со свищами прямой кишки составляет 2:1 [11].

При использовании хирургических методов лечения транссфинктерных свищей прямой кишки высок риск возникновения недостаточности анального сфинктера, достигающий 63% при проведении дренирующей лигатуры [5] и 35% при пластических операциях с закрытием свищевого отверстия слизисто-мышечным лоскутом [12].

Применение биологических материалов при лечении свищей прямой кишки позволяет уменьшить размеры раны и травматизацию анального сфинктера, ускорить процессы регенерации и, следовательно, минимизировать риск развития недостаточности анального сфинктера. Тем не менее частота рецидивов при использовании биоматериалов высока: по данным отдельных исследований, она варьирует от 22 до 90% [13].

**Цель** настоящего исследования — улучшить непосредственные и отдаленные результаты лечения пациентов с транссфинктерными свищами прямой кишки с помощью запатентованного двухэтапного метода, включающего ликвидацию свищевого хода с последующей ферментной обработкой раневого канала и пломбировкой его двухкомпонентным биологическим kleem в отсроченном периоде.

## Материал и методы исследования

С марта 2015 г. по настоящее время в ФГБУ «ГНЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России проводят проспективное нерандомизированное одноцентровое исследование, направленное на улучшение непосредственных и отдаленных результатов лечения пациентов с транссфинктерными свищами прямой кишки с помощью запатентованного метода, включающего ликвидацию свищевого хода посредством радиоволновой коагуляции с последующей ферментной обработкой раневого канала и пломбировкой его двухкомпонентным биологическим kleem в отсроченном периоде по завершении экссудативных процессов в раневом канале. Основной оцениваемый показатель — частота рецидивов свищей прямой кишки.

В исследование включали ранее не оперированных пациентов с транссфинктерными свищами прямой кишки, проходящими через поверхностную или подкожную порцию наружного сфинктера, с прямым свищевым ходом, наличие которых подтверждено результатами трансректального ультразвукового исследования (УЗИ) (рис. 1) и фистулографии (рис. 2). Наряду с этим с целью оценки функционального состояния анального сфинктера выполняют сфинктерометрию.

Техника вмешательства: в положении больного для выполнения промежностной литотомии под местной инфильтрационной анестезией через наружное свищевое отверстие вводят шариковый электрод радиоволнового коагулятора, который под контролем пальца, введенного в просвет кишки, продвигают в анальный канал до внутреннего свищевого отверстия. После этого постепенно выводят электрод и одновременно осуществляют коагуляцию свищевого хода. Далее в течение 3–6 сут в зависимости от длины свищевого хода раневой канал промывают раствором трипсина или химотрипсина 2 раза в день. Затем в раневой канал через наружное отверстие в перианальной области с помощью специального двухканального шприца вводят двухкомпонентный биологический kleem «Ивисел» до поступления его в просвет анального канала.

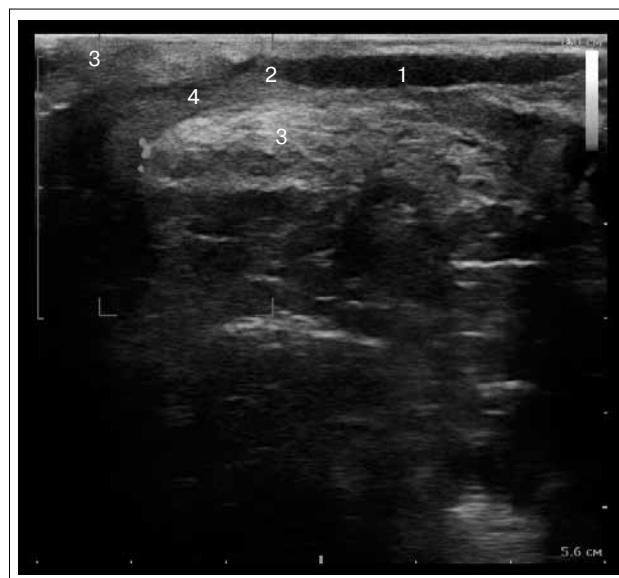


Рис. 1. Ультрасонограмма заднего транссфинктерного свища прямой кишки  
1 — внутренний сфинктер со склеротическими изменениями; 2 — внутреннее свищевое отверстие; 3 — наружный сфинктер; 4 — свищевый ход, проходящий через поверхностную порцию наружного сфинктера

Fig. 1. Ultrasonogram of posterior transsphincteric rectal fistula

1 — sclerotic internal sphincter; 2 — internal fistulous orifice; 3 — external sphincter; 4 — fistula penetrating superficial portion of external sphincter



Рис. 2. Фистулограмма  
А – свищевой ход

Fig. 2. Fistulogram  
A – fistulous tract

Сроки последующего обследования: 1-я, 2-я и 4-я неделя после операции и затем каждые 3 мес в течение 1 года. Динамический контроль включал опрос больных, сбор жалоб, осмотр и пальцевое исследование прямой кишки. В случае возникновения подозрения на наличие активного воспаления в области операции пациентам проводили трансректальное УЗИ. С целью сравнения объективных данных о функции запирательного аппарата прямой кишки (ФЗАПК) спустя 3 мес после операции выполняли контрольную сфинктерометрию.

## Результаты исследования

В исследование были включены 14 ранее не оперированных пациентов (8 мужчин и 6 женщин) с трансфинктерными свищами прямой кишки, подписавших добровольное информированное согласие. Средний возраст больных 50,8 (42–62) года. Средняя протяженность свищевого хода, согласно результатам трансректального УЗИ, составила 21,9 (17–31) мм. Важно отметить, что в исследование включали больных с прямым свищевым ходом без затеков, проходящих через подкожную или поверхностную порцию наружного сфинктера.

Всем пациентам выполнено вмешательство с целью ликвидации свищевого хода с последующей ферментной обработкой раневого канала

и пломбировкой его двухкомпонентным биологическим клеем по описанной ранее методике. Средняя продолжительность хирургического этапа вмешательства составила 16 (12–26) мин. Ранних послеоперационных осложнений не отмечено. Болевой синдром был минимально выражен или отсутствовал, поэтому дополнительного назначения анальгетиков не потребовалось. Средний койко-день 6 (4–8) дней.

После выписки осуществляли тщательное динамическое наблюдение за больными в течение 1 года после оперативного вмешательства. Рецидивы возникли у 3 (21,4%) пациентов на 2-м, 3-м и 5-м месяце динамического наблюдения соответственно. Двум (66%) пациентам выполнено повторное оперативное вмешательство по аналогичной методике, при дальнейшем наблюдении признаков возврата заболевания у них не выявлено. У одного пациента 62 лет на 3-м месяце при контролльном трансректальном УЗИ, кроме рецидива заболевания, выявлен затек в ишиоанальной клетчатке, вероятно, не диагностированный при первой операции. Учитывая наличие активного воспаления, пациент исключен из протокола исследования, а свищ был ликвидирован с помощью сегментарной проктопластики слизисто-мышечным лоскутом стенки прямой кишки.

Всем пациентам также выполняли физиологическое исследование ФЗАПК как на предоперационном этапе, так и при динамическом наблюдении спустя 3 мес после операции. Согласно полученным данным, изменений функции держания анального сфинктера вследствие перенесенного вмешательства не выявлено.

## Обсуждение результатов исследования

Фибриновый клей представляет собой обогащенный ионами кальция концентрат фибриногена и тромбина, которые при расщеплении фибриногена на мономеры фибринова образуют растворимый фибриновый тромб, стабилизирующийся в присутствии ионов кальция и трансглутаминазы плазмы крови (фактор XIII). Фибриновый клей также стимулирует миграцию и пролиферацию фибробластов и плорипотентных эндотелиальных клеток. В течение 7–14 дней плазмин из окружающих тканей лизирует фибриновый тромб, а свищевый ход заполняется синтезированным коллагеном [6].

Первые результаты эффективного применения биоклея при лечении больных с трансфинктерными свищами прямой кишки представлены в 1991 г. А. Нјортруп и соавт. [7]. В исследование были включены 23 пациента, из которых 15 – после оперативного вмешательства по поводу рака прямой кишки, 8 – с криптоглангулярными свищами прямой кишки. У 12 (52%) пациентов свищ

был ликвидирован после однократной манипуляции. Период наблюдения составил 12–26 мес. Рецидив свища возник у 11 (48%) пациентов. У 5 (22%) пациентов из данной группы была эффективна повторная попытка ликвидации свищевого хода. Таким образом, общий процент выздоровления составил 74%, при этом нежелательных явлений после применения фибринового клея не отмечено. Результаты этого исследования нельзя сравнивать с данными, полученными в ходе проведенного нами исследования, поскольку в него были включены больные со свищами разной этиологии. Однако его результаты подтверждают потенциальную эффективность фибринового клея в лечении криптогланулярных свищей прямой кишки, что послужило основанием для проведения ряда последующих рандомизированных исследований.

В 2002 г. I. Lindsey и соавт. [9] провели одноцентровое проспективное рандомизированное исследование, включавшее 42 пациентов с трансфинктерными свищами прямой кишки, которые были подразделены на простые и сложные. Пациенты были случайным образом распределены в две группы: в первой использовали фибриновый клей, в другой проводили хирургическое лечение (иссечение свища, проведение сетона с последующим низведением лоскута или без него). В группе, в которой применяли фибриновый клей, в подгруппе больных с простыми трансфинктерными свищами рецидивов удалось избежать у 3 (50%) из 6 пациентов. В группе традиционного хирургического лечения выздоровели все 7 (100%) пациентов с трансфинктерными свищами, захватывавшими подкожную порцию наружного сфинктера (95%ДИ: 10–90;  $p=0,06$ ) [9]. При использовании фибринового клея пациенты быстрее возвращались к социально активной жизни, различий в интенсивности болевого синдрома не отмечено. В этой группе в подгруппе сложных трансфинктерных свищ выздоровели 9 (69%) из 13 пациентов, в то время как в группе традиционного хирургического лечения – 2 (13%) из 16 (95%ДИ: 25,9–86,1;  $p = 0,003$ ). Различий в частоте развития анальной инконтиненции (максимальное давление в анальном канале в покое и при сокращении) между группами не выявлено.

К сожалению, в приведенном материале отсутствуют статистически значимые различия в результатах лечения простых свищей прямой кишки между группами, а также данные о возможности повторных манипуляций при рецидивах свищей прямой кишки. Показано, что ранняя социальная активизация пациентов подтверждает малоинвазивный характер манипуляций с фибриновым kleem.

J.R. Cintron и соавт. [4] установили четкую зависимость между результатами лечения и степенью сложности свища. Использование клея при интрасфинктерных свищах позволяет добиться

успеха при лечении 82% больных, при трансфинктерных – 62%, при сложных свищах – 40%.

Аналогичные выводы на основании результатов собственного исследования без группы сравнения, но имеющего проспективный характер делают A. Mishra и соавт. [10]. В исследование были включены 30 пациентов с трансфинктерными свищами прямой кишки. В подгруппе пациентов с простыми нерецидивными свищами прямой кишки удалось добиться выздоровления 81,25% из них, что свидетельствует о перспективности применения биоклея именно при простых свищах прямой кишки с относительно прямым ходом и без затеков.

В проспективное рандомизированное исследование, проведенное G. Cestaro и соавт. [3] в 2014 г. в отделении малоинвазивной хирургии Университетской клиники г. Нейплс (Италия), были включены 26 пациентов с трансфинктерными свищами прямой кишки. Продолжительность наблюдения составила 1 год. Рецидив возник у 6 (23%) пациентов, однако повторная процедура оказалась эффективной у 4 из них, что позволило добиться выздоровления 24 (91,7%) больных. Аналогичные результаты получены в проведенном нами исследовании: частота рецидивов после первой операции составила 21,4%, эффективность повторной процедуры – 66,6%, таким образом, удалось добиться выздоровления 92,9% больных.

Преимуществами применения биоклея в лечении свищей прямой кишки по сравнению с хирургическими методами являются: простота выполнения операции, отсутствие необходимости применения анальгетиков в послеоперационном периоде, что позволяет выполнять вмешательство в амбулаторных условиях, ранняя социальная активизация больных, возможность повторного выполнения манипуляции при возникновении рецидива, отсутствие негативного воздействия на запирательный аппарат прямой кишки.

Данной проблеме посвящено несколько систематических обзоров и мета-анализов [8, 13]. Систематический обзор, проведенный M.T. Swinscoe и соавт. [13], основан на 12 исследованиях, включавших 378 пациентов. При использовании фибринового клея общая частота выздоровления без поправок на этиологию свища и его характеристики составила 53% (200 пациентов), частота рецидивов варьировала в зависимости от исследования от 22 до 90%.

В кокрановский обзор, проведенный T. Jacob и соавт. [8] в 2010 г., было включено 10 рандомизированных исследований, в которых приняли участие пациенты, перенесшие оперативное вмешательство в объеме иссечения свища с низведением лоскута с пломбировкой свищевого хода фибриновым kleem или без него. Несмотря на сам факт хирургического лечения и отсутствие значимых различий в частоте рецидивов, важно

отметить, что в группе, в которой использовали фибриновый клей, наблюдалась более низкая частота развития недержания.

Таким образом, лечение свищей прямой кишки — актуальная проблема колопроктологии. Рост популярности малоинвазивных методов лечения обусловлен отсутствием влияния на функцию держания, ранней активизацией пациентов, минимальной выраженностью болевого синдрома, а при рецидиве — возможностью выполнения повторной манипуляции. Данные, представленные в исследовании с применением биоматериалов при малоинвазивном лечении свищей прямой кишки, основываются на небольших группах сравнения, а сами группы, как правило, неоднородны по этиологии и характеру свищевого хода [13]. Этот факт обуславливает необходимость проведения в дальнейшем прямых сравнительных исследований.

## Заключение

Предложенный малоинвазивный метод лечения транссфинктерных свищей прямой кишки воспроизводим и безопасен. Несмотря на относительно

высокий процент рецидивов (22%), эффективность повторной манипуляции составляет 66%, что позволяет добиться выздоровления 93% больных.

В отличие от традиционных методов лечения даже при повторных вмешательствах не нарушается ФЗАПК, в результате чего значительно улучшается качество жизни пациента.

Выполнение предложенной операции в условиях местной инфильтрационной анестезии и минимальная выраженность болевого синдрома в послеоперационном периоде позволяют проводить лечение пациентов в амбулаторных условиях.

Для сравнительной характеристики эффективности биоматериалов в малоинвазивном лечении свищей прямой кишки необходимо проведение дополнительных рандомизированных исследований. По нашему мнению, наиболее перспективны прямые сравнительные исследования биоклея с плазмой, обогащенной тромбоцитарными факторами роста. При предполагаемой разнице в частоте рецидивов 15% необходимый размер выборки — более 135 человек в каждой группе, что при мощности исследования 80% будет достаточно для получения статистически значимых различий.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

## Список литературы/References

1. *Acarian H.* Anorectal infection: Abscess-fistula. Clin Colon Rectal Surg 2011 Mar; 24(1): 14-21.
2. *Bleier J., Moloo H.* Current management of cryptoglandular fistula-in-ano. World J Gastroenterol 2011; 17(28): 3286-91.
3. *Cestaro G., De Rosa M., Gentile M.* Treatment of fistula in ano with fibrin glue: preliminary results from a prospective study. Minerva Chir 2014 Aug;69(4):225-8.
4. *Cintron J.R., Park J.J., Orsay C.P. et al.* Repair of fistulas-in-ano using fibrin adhesive: long-term follow-up. Dis Colon Rectum 2000;43(7): 944-9.
5. *Hamaleinen J.K., Sainio A.P.* Cutting seton for anal fistulas: high risk of minor control defects. Dis Colon Rectum 1997;40:1443-7.
6. *Hammond T.M., Grahn M.F., Lunniss P.J.* Fibrin glue in the management of anal fistulae. Colorectal Dis 2004;6(5):308-19.
7. *Hjortrup A., Moesgaard F., Kjærgård J.* Fibrin adhesive in the treatment of perineal fistulas. Dis Colon Rectum 1991;34(9):752-4.
8. *Jacob T.J., Perakath B., Keighley M.R.* Surgical intervention for anorectal fistula. Cochrane Library 2010, Issue 5.
9. *Lindsey I., Smilgin-Humphreys M.M., Cunningham C. et al.* A randomized controlled trial of fibrin glue vs conventional treatment for anal fistula. Dis Colon Rectum 2002; 45: 1608-15.
10. *Mishra A., Shah S., Nar A.S., Bawa A.* The role of fibrin glue in the treatment of high and low fistulas in ano. J Clin Diagn Res 2013 May;7(5):876-9.
11. *Sainio P.* Fistula in ano in a defined population: incidence and epidemiology of patients. Ann Chir Gynaecol 1984;73:219-24.
12. *Schouten W.R., Zimmerman D.D., Briel J.W.* Transanal advancement flap repair of transsphincteric fistulas. Dis Colon Rectum 1999; 42:1419-23.
13. *Swinscoe M.T., Ventakasubramaniam A.K., Jayne D.G.* Fibrin glue for fistula-in-ano: the evidence reviewed. Techniq coloproctol 2005; 9(2):89-94.

# Успешное эндоскопическое лечение параколического абсцесса как осложнения дивертикулярной болезни

А.И. Хрипун<sup>1</sup>, Г.Б. Махуова<sup>1,2</sup>, А.А. Извеков<sup>1,2</sup>, М.В. Монахов<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В.М. Буянова Департамента здравоохранения г. Москвы», г. Москва, Российская Федерация

## Successful endoscopic treatment of diverticular disease complicated by paracolic abscess

A.I. Khripun<sup>1</sup>, G.B. Makhuova<sup>1,2</sup>, A.A. Izvekov<sup>1,2</sup>, M.V. Monakhov<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> State educational government-financed institution of higher professional education «Pirogov Russian National Research Medical University», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Federal government-financed healthcare institution «V.M. Buyanov City clinical hospital, Moscow healthcare department», Moscow, Russian Federation

**Цель представления клинического наблюдения.** Оценить возможности внутривидоскопии при лечении дивертикулитов, осложненных параколическим абсцессом.

**Основные положения.** Представлен клинический случай лечения осложнения дивертикулярной болезни ободочной кишки с помощью внутривидоскопии. Пациенту, поступившему в экстренном порядке с диагнозом «ущемленная послеоперационная центральная грыжа», проведен комплекс лабораторных и инструментальных исследований, на основании результатов которых верифицирован воспалительный инфильтрат в правой подвздошной области с признаками абсцедирования. Попытка выполнить малоинвазивное вмешательство в объ-

**Aim of clinical case presentation.** To evaluate potential of intraluminal endoscopy for the treatment of diverticulitis, complicated by paracolic abscess.

**Summary.** The clinical case of complicated colonic diverticula treatment by intraluminal endoscopy is presented. Patient at urgent admission was diagnosed to have “strangulated postoperative ventral hernia”; however the complex laboratory and instrumental investigations revealed inflammatory infiltrate in the right iliac area with signs of abscess formation. Attempts to carry out abscess drainage under ultrasound control were unsuccessful. To rule out potential neoplastic disease and determine the scope of surgical intervention videoassisted colonoscopy was carried out that revealed ascending colon diverticulum as a cause for paracolic abscess.

**Монахов Михаил Владимирович** — врач-эндоскопист отделения эндоскопии ГБУЗ «ГКБ им. В.М. Буянова ДЗМ», ассистент кафедры хирургии и эндоскопии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». Контактная информация: monakhov\_mv@mail.ru; 115616, г. Москва, ул. Бакинская, д. 26

**Monakhov Mikhail V.** — endoscopist, endoscopy department, Federal government-financed healthcare institution «Buyanov City clinical hospital». Contact information: monakhov\_mv@mail.ru; 115616, Moscow, Bakinskaya St., 26

**Извеков Александр Александрович** — кандидат медицинских наук, заведующий отделением эндоскопии ГБУЗ «ГКБ им. В.М. Буянова ДЗМ». Контактная информация: aliz.dr@mail.ru; 115616, г. Москва, ул. Бакинская, д. 26

**Махуова Гульмира Балтабековна** — кандидат медицинских наук, заведующая отделением хирургии ГБУЗ «ГКБ им. В.М. Буянова ДЗМ». Контактная информация: gulmira1976@mail.ru; 115616, г. Москва, ул. Бакинская, д. 26

**Хрипун Алексей Иванович** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургии и эндоскопии факультета усовершенствования врачей ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Контактная информация: surgery\_fuv@inbox.ru; 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

**Khripun Aleksey I.** — MD, PhD, professor, head of the chair of surgery and endoscopy, faculty of postgraduate medical education, Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Contact information: surgery\_fuv@inbox.ru; 117997, Moscow, Ostrovityanova St., 1.

Поступила: 07.12.2016 / Received: 07.12.2016

еме дренирования полости абсцесса под ультразвуковым контролем не увенчалась успехом. Для исключения бластоматозного процесса и определения объема оперативного вмешательства проведена видеоассистированная колоноскопия и установлена причина развития параколического абсцесса — дивертикулит восходящей ободочной кишки.

**Результаты.** Благодаря выполнению эндоскопических манипуляций наложено адекватное внутреннее дренирование абсцесса, позволившее добиться разрешения воспалительного инфильтрата и последующего полного выздоровления пациента.

**Заключение.** Таким образом, внутреннее эндоскопическое дренирование параколического абсцесса, образовавшегося как осложнение дивертикулита ободочной кишки, может служить хорошей альтернативой экстренной хирургической операции благодаря уменьшению экономических затрат на лечение и улучшению качества жизни пациентов.

**Ключевые слова:** дивертикулярная болезнь, параколический абсцесс, эндоскопическое дренирование.

**Для цитирования:** Хрипун А.И., Махуова Г.Б., Извеков А.А., Монахов М.В. Успешное эндоскопическое лечение параколического абсцесса как осложнения дивертикулярной болезни. Рес журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2017; 27(4):108-12.

DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-4-108-112

**Results.** Endoscopic procedure provided successful surgical intervention that resulted in adequate internal drainage of the abscess was subsequent resolution of inflammatory infiltrate and complete patient recovery.

**Conclusion.** Internal endoscopic drainage of the paracolic abscess that developed on the background of colonic diverticulitis can be successful alternative to urgent surgery due to reduction of treatment cost and improvement of quality of life of patients.

**Key words:** diverticular disease, paracolic abscess, endoscopic drainage

Стандартными методами лечения дивертикулита ободочной кишки являются антибактериальная терапия и оперативное вмешательство [1]. Наблюдающееся в последние годы активное внедрение в клиническую практику малоинвазивных способов лечения хирургических больных внесло коррективы и в стратегию терапии дивертикулярной болезни [3]. Вместе с тем до сих пор вызывают споры вопросы, касающиеся показаний как к традиционным, так и к малоинвазивным оперативным вмешательствам, объемов и сроков их выполнения [2]. При этом, по нашему мнению, недооценены возможности внутрипросветной эндоскопии [4]. При очевидных преимуществах внутреннего дренирования параколического абсцесса и минимальных финансовых затратах в сравнении с традиционными методами лечения качество жизни пациентов с дивертикулярной болезнью кишечника без применения чрескожных дренирований и открытых оперативных вмешательств однозначно выше.

Представляем клиническое наблюдение, демонстрирующее успешное эндоскопическое лечение параколического абсцесса, образовавшегося как осложнение дивертикулярной болезни.

Пациент Ж., 54 лет, доставлен бригадой скорой медицинской помощи в Городскую клиническую больницу им. В.М. Буянова с жалобами на

умеренные боли в правой подвздошной области в проекции старого послеоперационного рубца и повышение температуры тела до 38°C, которые, со слов больного, отмечаются в течение 5 дней и связаны с интенсивной физической работой. Самостоятельно не лечился. В связи с усилением болей и повышением температуры тела до фебрильной вызвал бригаду скорой помощи. Из истории жизни установлено, что у пациента имеются язвенная болезнь желудка и хронический панкреатит, из перенесенных операций — традиционная аппендэктомия, выполненная 40 лет назад.

При поступлении: общее состояние пациента расценено как удовлетворительное. Температура тела 37,3°C. Лимфатические узлы не увеличены. Кардиореспираторных нарушений нет. АД 130/80 мм рт. ст., пульс 80 в минуту. Живот не вздут, участвует в акте дыхания, при пальпации мягкий и безболезненный во всех отделах, за исключением правой подвздошной области, где в проекции старого послеоперационного рубца (доступ по Волковичу—Дьяконову) определяется плотное, малосмещаемое, болезненное образование размером 7×5 см, кожа над которым не изменена. Симптом «кашлевого толчка» отрицательный. Притупление перкуторного звука в отлогих местах не определяется. Симптомов раздражения

брюшины нет. Перистальтика кишечника активная. Физиологические отравления в норме.

Пациент осмотрен хирургом, который установил предварительный диагноз: инфильтрат в брюшной полости; ущемленная послеоперационная вентральная грыжа (?), в связи с чем назначено лабораторное и инструментальное дообследование. Существенных отклонений лабораторных показателей не обнаружено. Уровень лейкоцитов в крови при поступлении составил  $10,60 \times 10^9/\text{л}$ . При ультразвуковом исследовании (УЗИ) в правой подвздошной области, непосредственно под апоневрозом, выявлена гиперэхогенная структура размером  $16 \times 8 \times 10 \text{ мм}$  со сплошной акустической тенью (каловый камень? инородное тело?), вокруг образования — гипоэхогенная зона с гиперэхогенными участками (отек с инфильтрацией), переходящая на подкожную жировую клетчатку (область рубца), размером  $50 \times 35 \text{ мм}$ , с неровным контуром, с участками неоднородности (отек). Дефекты в апоневрозе четко не визуализированы. На рентгенограммах органов брюшной полости и грудной клетки патологии не выявлено.

По экстренным показаниям выполнена компьютерная томография органов брюшной полости. При этом в правом отделе забрюшинного пространства и подвздошной области визуализирован инфильтрат размером  $58 \times 42 \text{ мм}$  с деформацией купола слепой кишки, в центре которого определяется дополнительное образование высокой плотности с разряжением в центре (инородное тело?), округлой формы, размером  $15 \times 10 \text{ мм}$  (рис. 1). Аппенди克斯 не визуализируется, отмечается утолщение стенок терминального отдела подвздошной кишки. Инфильтрация распространяет-

ся на апоневроз, нельзя исключить абсцедирование. Свободная жидкость в брюшной полости не выявлена.

С учетом результатов объективного осмотра и дополнительных исследований пациенту установлен клинический диагноз: инфильтрат в брюшной полости; инородное тело в правой подвздошной области?; опухоль слепой кишки?. В связи с отсутствием убедительных данных, которые бы свидетельствовали об абсцедировании, пациент госпитализирован в хирургическое отделение, где была начата терапия с использованием спазмолитиков, прокинетиков, противовоспалительных и антибактериальных препаратов, назначен лабораторный контроль и дополнительное инструментальное исследование толстой кишки. На фоне лечения к 5-м суткам пребывания пациента в клинике острые воспалительные изменения регрессировали: существенно уменьшилась выраженность болевого синдрома, температура тела снизилась до субфебрильной, размер инфильтрата в правой подвздошной области, согласно результатам пальпации, уменьшился до  $5 \times 3 \text{ см}$ . Вместе с тем при лабораторном контроле выявлено значительное (до  $19,20 \times 10^9/\text{л}$ ) увеличение количества лейкоцитов в крови со сдвигом лейкоцитарной формулы влево. На основании данных, полученных при повторном УЗИ брюшной полости, нельзя было исключить абсцедирование инфильтрата.

Учитывая субъективное улучшение самочувствия пациента на фоне терапии, отсутствие признаков перитонита, четкое ограничение воспалительного процесса в правой подвздошной области, установлены показания к выполнению малоинвазивного оперативного вмешательства

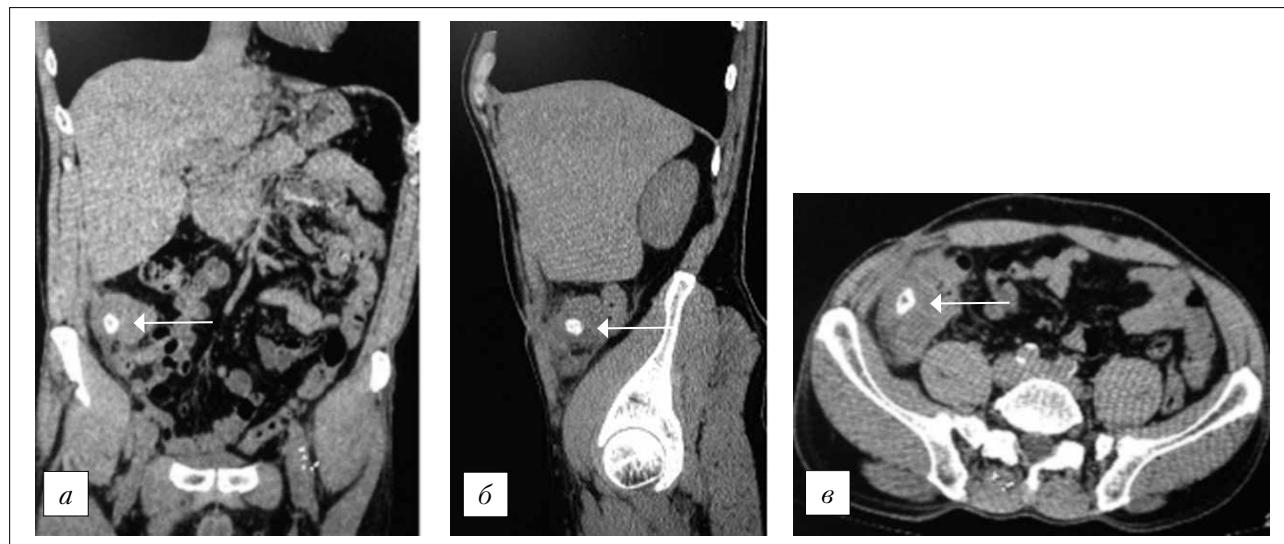


Рис. 1. Компьютерные томограммы органов брюшной полости. Подозрение на инородное тело (образование с разряжением в центре — указано стрелкой).

*a* — коронарная проекция; *b* — сагиттальная; *c* — аксиальная

Fig. 1. Abdominal computed tomography. Presentation suspicious for foreign body with hypodense center, arrow.

*a* — coronal plane; *b* — sagittal plane; *c* — axial plane

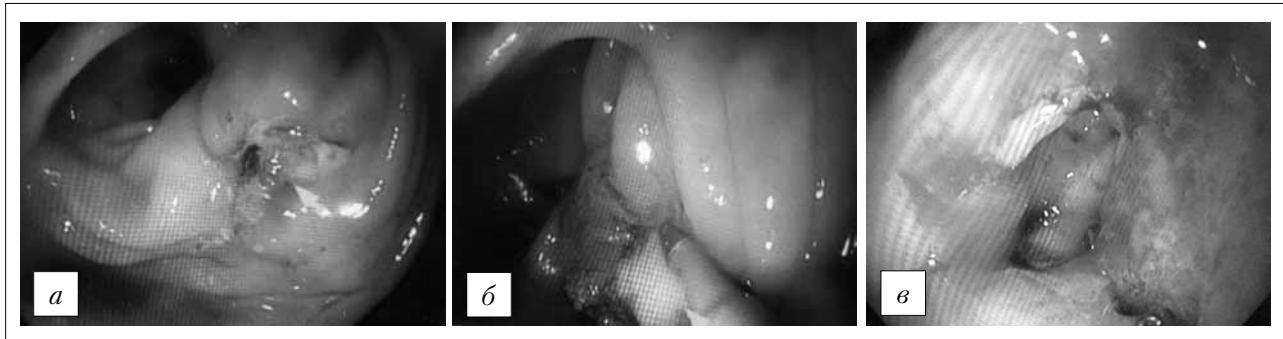


Рис. 2. Эндофото толстой кишки  
а — дивертикул, обтурированный фекалитом; б — литоэкстракция с одномоментным выделением порции гноя; в — полость дивертикула после удаления фекалита

Fig. 2. Endoscopy of the colon  
a — diverticulum, obturated by coprolith; б — lithoextraction followed by pus discharge; в — diverticulum lumen after coprolith extraction

в объеме дренирования полости абсцесса под УЗ-контролем. Однако в связи с отсутствием четкого акустического «окна» в проекции послеоперационного рубца в правой подвздошной области и грубой деформацией слепой кишки с фиксацией спаечным процессом в этой зоне, по-видимому, в результате вторичного заживления раны попытки выполнить чрескожное вмешательство не увенчались успехом.

Для оценки изменений ободочной кишки и определения дальнейшей хирургической тактики на 10-е сутки от начала заболевания и 5-е сутки после поступления пациента в клинику выполнена ирригоскопия, при этом бариевой взвесью с помощью контрастной клизмы заполнены все отделы толстой и терминальные отделы подвздошной кишки. В просвете слепой и восходящей ободочной кишки — умеренное количество кишечного содержимого, что затрудняло детальный осмотр. На остальном протяжении контуры кишки ровные, просвет ее не изменен, гаустрация равномерная, прослеживается во всех отделах, опорожнение неполное, рельеф слизистой оболочки без изменений.

С учетом неполноценности осмотра толстой кишки и в первую очередь для исключения бластоматозного поражения ее правых отделов после адекватной подготовки кишечника выполнена колоноскопия. Обнаружено, что в верхней трети восходящей ободочной кишки визуализируется край фекалита, окруженный выраженным воспалительным валом слизистой оболочки (рис. 2, а). При инструментальной пальпации выделилась порция сливкообразного гноя (рис. 2, б). С использованием биопсийных щипцов выполнены фрагментация и экстракция конкремента, в результате чего обнажилась полость дивертикула (рис. 2, в). Для исключения бластоматозного процесса произведен забор слизистой оболочки из краев дивертикула. На момент окончания эндо-

скопического исследования визуализировалось адекватное дренирование паракишечного абсцесса. Заключение, основанное на результатах гистологического исследования биоптата: фрагменты слизистой оболочки толстой кишки с умеренно выраженным активным хроническим воспалением.

Пациенту продолжена антибактериальная терапия. Через сутки после эндоскопического вмешательства отмечена отчетливая положительная динамика в виде полного купирования болевого синдрома и нормализации температуры тела. Данные контрольного УЗИ: в правой подвздошной области, в проекции средней трети послеоперационного рубца под апоневрозом визуализируется зона инфильтрации размером 30×20 мм со свищевым ходом шириной 5 мм. Из лабораторных данных отмечено уменьшение количества лейкоцитов до  $8,2 \times 10^9/\text{л}$ .

Пациент в удовлетворительном состоянии выпущен на 9-е сутки пребывания в клинике с окончательным диагнозом: дивертикулярная болезнь восходящей ободочной кишки, перфоративный дивертикулит с формированием паракишечного абсцесса.

## Заключение

Представленный клинический случай демонстрирует благоприятный исход лечения пациента с осложненной формой дивертикулярной болезни без применения агрессивного оперативного вмешательства. В основе удовлетворительного результата, безусловно, лежит правильное тактическое ведение больного: выполнение на первом этапе мероприятий, направленных на купирование воспаления и верификацию диагноза, на втором этапе колоноскопии, позволившей достоверно дифференцировать дивертикул восходящей ободочной кишки как источник воспаления и осуще-

ствить адекватное дренирование парадивертикулярного абсцесса в просвет кишки. Именно реализация эндоскопического этапа лечения обеспечила последующее эффективное купирование воспалительного процесса и выздоровление пациента.

## Выводы

Всесторонний анализ результатов клинических, лучевых и эндоскопических исследований позволяет четко установить локализацию, клини-

ческую форму, тяжесть осложнений дивертикулярной болезни ободочной кишки и определить наиболее правильную тактику ведения пациента.

Расширение показаний к применению эндоскопических методов исследования и манипуляций при лечении пациентов с осложнёнными формами дивертикулярной болезни ободочной кишки позволит сузить показания к травматичным оперативным вмешательствам и таким образом улучшить качество жизни пациентов.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict interest.** The authors declare no conflict of interest.

## Список литературы/References

1. Тимербулатов В.М., Тимербулатов М.В., Мехдиев Д.И., Багаутдинов Ф.З., Куляпин А.В. Современные аспекты лечения осложнённой дивертикулярной болезни толстой кишки. Клин и эксп хир 2013; 3(9):6-11 [Timerbulatov V.M., Timerbulatov M.V., Mekhdiyev D.I., Bagautdinov F.Z., Kulyapin A.V. Modern issues of complicated diverticular colon disease treatment. Klin i eksp khir 2013; 3(9):6-11].
2. Andersen J.C., Bundgaard L., Elbrond H., Laurberg S., Walker L.R., Størring J. Danish Surgical Society. Danish national guidelines for treatment of diverticular disease. Dan Med J 2012; 59(5):C4453.
3. Regenbogen S.E., Hardiman K.M., Hendren S., Morris A.M. Surgery for diverticulitis in the 21st century: a systematic review. JAMA Surg 2014; 149(3):292-303.
4. Sean T. Martin, Luca Stocchi. New and emerging treatments for the prevention of recurrent diverticulitis. Clin Exp Gastroenterol 2011;4:203-12. doi:10.2147/CEG.S15373.